

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікована наукова
праця на правах рукопису

ОСАДЧА ВАРВАРА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 617.41-089.888.61-084:618.14-089.87

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВИБІР МЕТОДУ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ
АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

22 Охороно здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

Результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.В. Осадча

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Кобеляцький Юрій Юрійович**, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Осадча В.В.. Вибір методу малоопіюючої анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за направленням 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету.

Сучасна анестезіологія безупинно рухається уперед і висуває перед провайдерами анестезії вимоги щодо раціоналізації використання опіюючих, задля отримання максимально позитивних ефектів від їх застосування та, водночас, мінімалізувати побічні дії опіюючих. Малоопіюючі методики анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії — персоналізований підхід до періопераційного анестезіологічного менеджменту.

Враховуючи вищевказане, проведено дослідження, в якому проаналізовані шляхи оптимізації метода анестезії у пацієнок, котрим необхідне проведення тотальної абдомінальної гістеректомії. Головною метою роботи було розробити та обґрунтувати оптимальний варіант малоопіюючої анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії шляхом зменшення загальної дози опіюючих аналгетиків та застосування додаткових нейроаксіальних компонентів аналгезії на підставі вивчення динаміки змін інтенсивності болю, гормонально-метаболічної та запальної відповіді.

У науковій праці наведено висновки щодо комплексного клінічного обстеження анестезіологічного забезпечення 91 жінки віком 51,9 (95% ДІ 44,0 – 59,1) років, котрим на базі центру оперативної та консервативної гінекології Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова виконувалась тотальна абдомінальна гістеректомія у 2023-2024 рр.

Проведення дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації та інших міжнародних і національних документів, що стосуються біоетичних принципів наукових досліджень (протокол засідання комісії з біомедичної етики ДДМУ №26 від 19.03.2025 року). Обстежені були включені до дослідження після отримання особистої письмової згоди.

Проводився порівняльний аналіз чотирьох груп пацієнтів ($n_1=25$, $n_2=28$, $n_3=19$, $n_4=19$), які різнились між собою додатковими нейроаксіальними компонентами знеболення. Групи не відрізнялись між собою за антропометричними показниками (вік, вага) та характером операції (обсяг, тривалість операції) - $p>0,05$.

Під час хірургічного втручання анестезіологічне забезпечення у всіх пацієнтів проводилось в об'ємі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл + ШВЛ): Для премедикації за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин діазепаму 2 мл, внутрішньовенно розчин ацетамінофену 1000 мг, ондансетрон 8 мг, дексаметозон 8 мг. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 1-1,5 мкг/кг, релаксація – сукцинілхолін 1-1,5 мг/кг болюсно, після чого проводилась інтубація трахеї. ШВЛ проводилось у режимі управління за об'ємом киснево-повітряною сумішшю з підтриманням нормовентиляції з цільовим рівнем парціального тиску вуглекислого газу на вдиху 32-35 мм. рт. ст. Основна анестезія: Інгаляція севофлюрана з цільовим значенням МАК 0,7-0,8 та болюсне введення фентанілу (50-100 мкг). Релаксація - атракуріум бромід у рекомендованих дозах.

В залежності від варіанту інтраопераційного знеболення пацієнтки були розподілені на чотири групи:

1. У хворих I групи проводилась вище наведена схема інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ;

2. У хворих II групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією виконувалась пункція та катетеризація епідурального простору за стандартною методикою та введення бупівакаїну 0,25% - 10 мл та здійснювалось повторне введення препарату за 10 хв до кінця операції;

3. У хворих III групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією проводилась пункція субарахноїдального простору з наступним введенням морфіну 100 мкг інтратекально;

4. У хворих IV групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією проводилась пункція субарахноїдального простору з наступним введенням морфіну 100 мкг інтратекально та встановлювався епідуральний катетер за стандартною методикою. На початку операції та на етапі ушивання шкіри в ЕП вводився бупівакаїн 0,25% - 10 мл.

Всім хворим планово призначалось післяопераційне знеболення за схемою: декскетопрофен 50 мг в/в кожні 8 годин, інфузія ацетамінофену 1000 мг в/в крапельно кожні 8 годин, якщо біль за шкалою ВАШ перевищував 5 балів, вводився розчин морфіну 1% - 1 мл внутрішньом'язово. У пацієнтів II та IV групи додаткове знеболення у післяопераційному періоді виконувалось завдяки болюсним введенням в ЕП бупівакаїну 0,25% - 10 мл, якщо біль за шкалою ВАШ перевищував 5 балів, вводився розчин морфіну 1% - 1 мл внутрішньом'язово. Післяопераційна нудота та блювання купувались болюсним введенням ондансетрону 8 мг в/в.

Інтраопераційно проводився моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем (неінвазивний середній артеріальний тиск – САТ, частота серцевих скорочень – ЧСС, електрокардіограма, SpO₂); контроль глибини анестезії за біспектральним індексом BIS; контроль болю за змінами індексу аналгезії та ноцицепції ANI. У динаміці оцінювалися загальні та імунологічні показники крові (загальний аналіз крові - ЗАК, С-реактивний протеїн - СРП, кортизол, прокальцитонін). Післяопераційний контроль болю здійснювався за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ).

Параметри серцево-судинної та дихальної систем, дані BIS та ANI фіксувались на 8 етапах оперативного втручання: до початку втручання(1), розріз шкіри (2), лапаротомія(3), деваскуляризація матки (4), екстирпація матки (5), перітонізація (6), ушивання шкіри (7). Дослідження маркерів імунного стану (СРП, кортизол, прокальцитонін) проводилися за добу до втручання, після пробудження, на 1-шу, 3-тю та 7-му добу після проведеного оперативного втручання.

Статистичний аналіз проводився за допомогою STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA), включав описову й аналітичну біостатистику, параметричний і непараметричний дисперсійний аналіз, ANOVA повторних вимірів, кореляційний аналіз.

Тривалість хірургічного втручання коливалась від 111,0 (95 % ДІ 103,9 - 118,1) хвилин у випадках I групи до 121,1 (95 % ДІ 107,5 — 134,6) хвилин у IV групі без статистично значущої розбіжності між групами ($p=0,396$) та у середньому складала 111,8 (95 % ДІ 105,4 - 131,3) хвилин.

Загальні витрати фентанілу як наркотичного аналгетика під час оперативного втручання для досягнення адекватного рівня аналгезії на підставі індексу ANI під час проведення тотальної абдомінальної гістеректомії складали у середньому 11,9 (95% ДІ 10,9 - 13,1) мл та мали деяку тенденцію до зменшення у II групі ($p=0,068$), але в загальному - статичної різниці між групами виявлено не було ($p=0,824$). Витрати

севофлюрану у I групі склали 50,3 (44,1 - 56,4) мл, коли у II групі — 41,8 (36,1 - 47,4), що дає статистично значущу різницю ($p=0,04$). Витрати севофлюрану у III групі склали 47,7 (42,2 - 53,2) мл, тоді як у IV групі — 41,6 (36,7-46,4) мл — тенденція до зменшення у IV групі ($p=0,09$). Проводячи аналіз усіх чотирьох груп за рівнем застосування севофлюрану, отримані висновки щодо статистично значущого зниження дози інгаляційного анестетика у II, III та IV групах в порівнянні з контрольною I групою ($p=0,037$) та не отримано достовірної різниці у порівнянні II, III та IV групи між собою ($p=0,127$).

Дози бупівакаїну у II та IV групах, а також морфіну для інтратекального введення у III та IV групах були стандартними для усіх пацієнтів і складали 0,25% - 20,0 мл та 100 мкг відповідно.

Час активізації прооперованих жінок складав відповідно 8,2 (7,9 - 4,4) год., 8,1 (7,9 — 8,4) год., 8,1 (7,9 — 8,3) год., та 7,9 (7,7 — 8,0) годин — без статистичної різниці ($p=0,740$)

Час першої потреби у знеболенні виявився найбільшим у пацієнтів IV групи з показником 5,7 (5,1 — 6,3) годин, що в порівнянні з іншими групами, в котрих середній час до першої потреби у анальгетиках складав від 1,8 до 2,8 годин, дає статистично вагому різницю на користь IV групи ($p=0,001$).

Статистичний аналіз анестезіологічного забезпечення під час проведення тотальної абдомінальної гістеректомії в умовах інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл + ШВЛ) - група I - показав передбачувані, емпірично закономірні, характерні для загальної анестезії коливання показників (сатурації, САТ, ЧСС) під час усієї хірургічної інтервенції. Індекс ANI лавірував від 50,0 ум.од., до 60,0 ум.од. на різних етапах операції. На заключних етапах операції (6 – перитонізація матки та 7 – ушивання шкіри) середні значення показника ANI складають 67,0 (8,38) ум.од. та 72,6 (6,99) ум.од. відповідно. Вони статистично достовірно вище за показники на попередніх етапах, $p<0,001$. В той час індекс BIS у

середньому становив 50,0 ум.од. протягом усього втручання.

Під час вивчення аналізів крові було виявлено значне підвищення рівня лейкоцитів після пробудження (в середньому на 146,5%, $p < 0,001$) переважно за рахунок нейтрофільного зсуву як в абсолютних, так і в відносних (в середньому на 49,3%, $p < 0,001$) числах). Кількість незрілих форм нейтрофілів зростала на 365,3%, $p < 0,001$. Рівень кортизолу після пробудження на 55,7% вищий ніж показник до операції, $p < 0,05$

Час першої потреби у знеболенні становив у середньому 1,8 (1,5; 2,1) годин, а показник ВАШ після пробудження становив 3,9 (3,5; 4,4). Все це говорить про недостатній контроль за болем у післяопераційному періоді та виражену негативну реакцію організму після проведенного втручання.

SpO₂ на різних етапах анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії у всіх чотирьох групах залишався сталим (99%) і жорстко контрольованим.

Практично на всіх етапах спостереження показники гемодинаміки (систоличний АТ, діастолічний АТ, САТ та ЧСС) не мали статистичної різниці між групами, що забезпечувалось адекватним рівнем аналгезії, згідно показника індексу аналгезії та ноцицепції та знаходились на рівні рекомендованих значень. Тільки на етапі екстирпації було виявлено статистично достовірне зниження САТ у пацієнтів IV групи в порівнянні з іншими ($p < 0,05$).

Гіпотонія (САТ менше 70 мм рт. ст.) не спостерігалась у жодного з включених до спостереження пацієнта. Тоді як ЧСС менше 60 уд/хв спостерігалось у пацієнтів III та IV групи статистичне більш часто. ЧСС на різних етапах операції має тенденцію до зниження у III та IV групі, $p = 0,06$, що може бути поясненим впливом інтратекального морфіну.

На майже всіх етапах хірургічного втручання рівень індексу ANI для усіх груп не мав статистично значущої різниці ($p > 0,05$). І коливався в середніх значеннях 59,6 (1,4) ум. од. на етапі розрізу шкіри до 53,5 (1,0) ум.

од. на етапі деваскуляризації. У превалючій більшості випадків індекс аналгезії та ноцицепції контролювався в діапазоні нормативних значень (50 - 70 ум. од.). На 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) етапах оперативного втручання спостерігалось, що у I та II групах (без статистичної відмінності між ними, $p > 0,05$) статистично достовірно показник ANI зростає, якщо порівнювати з III та IV групами, $p < 0,001$. При цьому різниця в показниках індекса аналгезії та ноцицепції між III та IV групами не відмічається

Девіація біспектрального індексу знаходилась в середніх значеннях від 45,7 (1,4) ум. од. до початку операції до 55,7 (1,2) ум. од. на етапі ушивання шкіри. Було встановлено статистично достовірне зменшення показників BIS на кожному (крім до початку операції та на етапі розрізу шкіри, $p = 0,522$, $p = 0,178$ відповідно) етапі операції у пацієнтів, віднесених до IV групи, в порівнянні з іншими трьома групами, $p_{1,2,3} = 0,012$.

Аналіз результатів оцінок за суб'єктивною шкалою післяопераційного болю ВАШ показали найгірші результати у I-й групі дослідження, проміжні у II-й і III-й групах та найкращі – у IV-й групі, в якій спостерігалися більш швидкі і більш тривалі суб'єктивні позитивні оцінки післяопераційного болю. Протягом 48 годин після інтервенції спостерігалось статистично значуще зменшення кількості середніх балів за шкалою ВАШ у IV-й групі на кожному проміжку часу, в якому цей показник вимірювався ($p < 0,001$), і у 100% випадках цей середній показник становив менше 3,3 балів, що говорить про відмінний контроль післяопераційного болю. II, III та IV групи разом мали достовірну статистичну відмінність з I групою на всіх етапах післяопераційного спостереження з різним ступенем кореляції на усіх етапах післяопераційного спостереження, $p < 0,05$

Згідно з результатами кореляційного рангового аналізу щодо зв'язку потенційних чинників впливу з рівнем післяопераційного болю, було встановлено, що показник ВАШ має середній кореляційний зв'язок з показником кортизолу після операції ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$), дозою наркотичного анальгетика ($r_s = 0,41$; $p = 0,032$) та показниками гемодинаміки на етапі

ушивання шкіри ($r_s=0,53$; $p=0,004$). Був встановлений негативний кореляційний зв'язок між показником ВАШ і показником ІМТ ($r_s=-0,38$; $p<0,05$) та часом першої потреби у знеболенні ($r_s=-0,72$; $p<0,05$). Між рівнем прокальцитоніну на наступну добу після втручання та ВАШ через 12 годин після втручання існує сильний кореляційний зв'язок ($r_s=0,72$; $p=0,003$). В той час, як між рівнем глюкози на наступну добу та ВАШ через 12 годин після втручання існує зворотній середньої сили кореляційний зв'язок ($r_s=-0,41$; $p=0,029$).

Ці зв'язки можуть свідчити про збільшену потребу у знеболюванні за використання традиційних доз опіоїдів, а також потребі у внутрішньом'язовому введенні опіоїдів.

Доза фентанілу, яка була використана під час втручання, мала прямий зв'язок з варіабельністю оцінок за ВАШ стосовно післяопераційного болю. Ця асоціація спостерігалася, як після пробудження, так і на інших етапах обстеження хворих та була найбільшою на другу добу після операції ($r_s=0,69$; $p<0,005$).

Проведена порівняльна оцінка різних схем анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії показала доцільність мультимодального знеболення й малоопіоїдної анестезії із сполученим застосуванням епідурального бупівакаїну та інтратекального морфіну. Епідуральний бупівакаїн та інтратекальний морфін достовірно значно покращує якість перебігу післяопераційного періоду, особливо у першу добу (більш за ВАШ нижче, час першої потреби у знеболенні триваліший; потреба у в/м введенні морфіну нижча, ПОНБ виникає рідше). Таким чином, інтратекальне введення морфіну та постановка епідурального катетеру сприяє прискореній реабілітації пацієнток, підвищенню задоволення перебуванням у лікарні.

Ключові слова: гістеректомія, лапаротомія, гіперплазія ендометрія, міома тіла матки, хронічний тазовий біль, малоопіоїдна анестезія, мультимодальна аналгезія, епідуральне знеболення, регіонарна анестезія, післяопераційна аналгезія, ANI, ВАШ, біль, знеболення, запалення, ..

ANNOTATION

Osadcha V.V. Selection of the Method for Low-Opioid Anesthesia in Total Abdominal Hysterectomy. – A qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) on speciality 22 – Healthcare, 222 – Medicine. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025.

The dissertation was completed at the Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Medicine of emergency conditions of Postgraduate Education Faculty Dnipro State Medical University.

Modern anesthesiology is constantly moving forward and places requirements on anesthesia providers to rationalize the use of opioids in order to obtain the maximum positive effects from their use and, at the same time, minimize the side effects of opioids. Low-opioid methods of anesthetic support for total abdominal hysterectomy — a personalized approach to perioperative anesthetic management.

Taking into account the above, a study was conducted to analyze ways to optimize the anesthesia method in patients who need to undergo total abdominal hysterectomy. The main goal of the work was to develop and substantiate the optimal option for low-opioid anesthesia for total abdominal hysterectomy by reducing the total dose of opioid analgesics and using additional neuraxial components of analgesia based on the study of the dynamics of changes in pain intensity, hormonal-metabolic and inflammatory responses.

The scientific work presents conclusions on a comprehensive clinical examination of anesthesia care for 91 women aged 51.9 (95% CI 44.0 - 59.1) years, who underwent total abdominal hysterectomy in 2023-2024 at the Center for Operative and Conservative Gynecology of the Dnipropetrovsk

Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov.

The conducted study met the requirements of the Declaration of Helsinki and other international and national documents relating to the bioethical principles of scientific research (minutes of the meeting of the Biomedical Ethics Commission of the State Medical University of Medical Sciences No. 26 dated March 19, 2025). The subjects were included in the study after obtaining personal written consent.

A comparative analysis of four groups of patients ($n_1=25$, $n_2=28$, $n_3=19$, $n_4=19$) was conducted, which differed among themselves in additional neuraxial components of analgesia. The groups did not differ among themselves in anthropometric indicators (age, weight) and the nature of the operation (volume, duration of the operation) - $p>0.05$.

During the surgical intervention, all patients were provided with anaesthetic support in the volume of inhalation anaesthesia (sevoflurane + fentanyl + mechanical ventilation): For premedication, 40 minutes before the operation, a diazepam solution of 2 ml was administered intramuscularly, acetaminophen solution of 1000 mg, ondansetron 8 mg, and dexamethasone 8 mg were administered intravenously. Induction was performed with propofol 1.5-2 mg/kg bolus, fentanyl 1-1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, relaxation – succinylcholine 1-1.5 mg/kg bolus, after which tracheal intubation was performed. Mechanical ventilation was performed in the volume-controlled mode with an oxygen-air mixture with maintenance of normoventilation with a target level of partial pressure of carbon dioxide on inspiration of 32-35 mm Hg. General anaesthesia: Inhalation of sevoflurane with a target MAC of 0.7-0.8 and bolus administration of fentanyl (50-100 μg). Relaxation - atracurium bromide in recommended doses.

Depending on the option of intraoperative anaesthesia, the patients were divided into four groups:

1. In patients of group I, the above scheme of inhalation anaesthesia (sevoflurane + fentanyl) with mechanical ventilation was performed;

2. In patients of group II, against the background of inhalation anesthesia (sevoflurane + fentanyl) with mechanical ventilation, before induction, puncture and catheterization of the epidural space were performed according to the standard method and bupivacaine 0.25% - 10 ml was administered and the drug was re-administered 10 minutes before the end of the operation;

3. In patients of group III, under inhalation anesthesia (sevoflurane + fentanyl) with mechanical ventilation, a puncture of the subarachnoid space was performed before induction, followed by the administration of morphine 100 µg intrathecally;

4. In patients of group IV, under inhalation anesthesia (sevoflurane + fentanyl) with mechanical ventilation, a puncture of the subarachnoid space was performed before induction, followed by the administration of morphine 100 µg intrathecally, and an epidural catheter was installed according to the standard method. At the beginning of the operation and at the stage of suturing the skin, bupivacaine 0.25% - 10 ml was administered into the EP.

All patients were scheduled for postoperative analgesia according to the following scheme: dexketoprofen 50 mg IV every 8 hours, acetaminophen infusion 1000 mg IV drip every 8 hours, if the pain on the VAS scale exceeded 5 points, morphine solution 1% - 1 ml intramuscularly was administered. In patients of groups II and IV, additional analgesia in the postoperative period was performed by bolus injection into the EP of bupivacaine 0.25% - 10 ml, if the pain on the VAS scale exceeded 5 points, morphine solution 1% - 1 ml intramuscularly was administered. Postoperative nausea and vomiting were controlled by bolus injection of ondansetron 8 mg IV. Intraoperatively, cardiovascular and respiratory parameters were monitored system (non-invasive mean arterial pressure - MAT, heart rate - HR, electrocardiogram, SpO₂); control of the depth of anesthesia by the bispectral index BIS; pain control by changes in the analgesia and nociception index ANI. In the dynamics, general and immunological blood parameters were evaluated (complete blood count - CBC, C-reactive protein - CRP, cortisol,

procalcitonin). Postoperative pain control was carried out using a visual analog scale (VAS).

Parameters of the cardiovascular and respiratory systems, BIS and ANI data were recorded at 8 stages of the surgical intervention: before the intervention (1), skin incision (2), laparotomy (3), uterine devascularization (4), uterine extirpation (5), peritonization (6), skin suturing (7). Studies of immune status markers (CRP, cortisol, procalcitonin) were performed the day before the intervention, after awakening, on the 1st, 3rd and 7th days after the surgical intervention.

Statistical analysis was performed using STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., USA, license number AGAR909E415822FA), including descriptive and analytical biostatistics, parametric and nonparametric analysis of variance, repeated measures ANOVA, correlation analysis.

The duration of surgical intervention ranged from 111.0 (95% CI 103.9 - 118.1) minutes in cases of group I to 121.1 (95% CI 107.5 - 134.6) minutes in group IV without a statistically significant difference between groups ($p = 0.396$) and averaged 111.8 (95% CI 105.4 - 131.3) minutes.

The total consumption of fentanyl as a narcotic analgesic during surgery to achieve an adequate level of analgesia based on the ANI index during total abdominal hysterectomy was on average 11.9 (95% CI 10.9 - 13.1) ml and had a slight tendency to decrease in group II ($p = 0.068$), but in general - no static difference between the groups was found ($p = 0.824$). The consumption of sevoflurane in group I was 50.3 (44.1 - 56.4) ml, while in group II it was 41.8 (36.1 - 47.4), which gives a statistically significant difference ($p = 0.04$). Sevoflurane consumption in group III was 47.7 (42.2 - 53.2) ml, while in group IV - 41.6 (36.7-46.4) ml - a tendency to decrease in group IV ($p = 0.09$). Analyzing all four groups by the level of sevoflurane use, conclusions were obtained regarding a statistically significant decrease in the dose of inhalation anesthetic in groups II, III and IV compared to the control group I ($p = 0.037$) and no significant difference was obtained when comparing groups II, III and

IV with each other ($p = 0.127$).

Doses of bupivacaine in groups II and IV, as well as morphine for intrathecal administration in groups III and IV were standard for all patients and were 0.25% - 20.0 ml and 100 μg , respectively.

The activation time of the operated women was 8.2 (7.9 - 4.4) hours, 8.1 (7.9 - 8.4) hours, 8.1 (7.9 - 8.3) hours, and 7.9 (7.7 - 8.0) hours, respectively - without statistical difference ($p = 0.740$).

The time to the first need for analgesia was the greatest in patients of group IV with an indicator of 5.7 (5.1 - 6.3) hours, which, compared with other groups, in which the average time to the first need for analgesics was from 1.8 to 2.8 hours, gives a statistically significant difference in favor of group IV ($p = 0.001$).

Statistical analysis of anesthetic support during total abdominal hysterectomy under inhalation anesthesia (sevoflurane + fentanyl + mechanical ventilation) - group I - showed predictable, empirically regular, characteristic for general anesthesia fluctuations of indicators (saturation, SAT, HR) during the entire surgical intervention. The ANI index ranged from 50.0 conventional units to 60.0 conventional units at different stages of the operation. At the final stages of the operation (6 - uterine peritonization and 7 - skin suturing), the average values of the ANI index are 67.0 (8.38) conventional units and 72.6 (6.99) conventional units, respectively. They are statistically significantly higher than the indicators at the previous stages, $p < 0.001$. At that time, the BIS index averaged 50.0 conventional units. throughout the intervention.

During the study of blood tests, a significant increase in the level of leukocytes after awakening was revealed (on average by 146.5%, $p < 0.001$) mainly due to the neutrophil shift in both absolute and relative (on average by 49.3%, $p < 0.001$) numbers). The number of immature forms of neutrophils increased by 365.3%, $p < 0.001$. The level of cortisol after awakening was 55.7% higher than the indicator before the operation, $p < 0.05$

The time of the first need for anesthesia was on average 1.8 (1.5; 2.1)

hours, and the VAS index after awakening was 3.9 (3.5; 4.4). All this indicates insufficient pain control in the postoperative period and a pronounced negative reaction of the body after the intervention.

SpO₂ at different stages of anesthesia during total abdominal hysterectomy in all four groups remained stable (99%) and tightly controlled.

Practically at all stages of observation, hemodynamic indicators (systolic BP, diastolic BP, SBP and HR) had no statistical difference between the groups, which was ensured by an adequate level of analgesia, according to the analgesia and nociception index and were at the recommended level values. Only at the stage of extirpation was a statistically significant decrease in SBP detected in patients of group IV compared to others ($p < 0.05$).

Hypotension (SBP less than 70 mm Hg) was not observed in any of the patients included in the observation. While heart rate less than 60 beats/min was observed in patients of group III and IV statistically more often. Heart rate at different stages of the operation tends to decrease in group III and IV, $p = 0.06$, which can be explained by the effect of intrathecal morphine.

At almost all stages of the surgical intervention, the level of the ANI index for all groups did not have a statistically significant difference ($p > 0.05$). It ranged in average values of 59.6 (1.4) standard units at the stage of skin incision to 53.5 (1.0) standard units at the stage of devascularization. In the overwhelming majority of cases, the analgesia and nociception index was controlled within the range of normative values (50 - 70 standard units). At the 6th (peritonization) and 7th (skin suturing) stages of the surgical intervention, it was observed that in groups I and II (without statistical difference between them, $p > 0.05$) the ANI index statistically significantly increased when compared with groups III and IV, $p < 0.001$. At the same time, the difference in the analgesia and nociception index between groups III and IV was not observed. The deviation of the bispectral index was in the average values from 45.7 (1.4) standard units before the start of the operation to 55.7 (1.2) standard units at the stage of skin suturing. A statistically significant decrease in BIS

indicators was found at each (except before the start of the operation and at the stage of skin incision, $p=0.522$, $p=0.178$, respectively) stage of the operation in patients assigned to group IV, compared with the other three groups, $p_{1,2,3}=0.012$. Analysis of the results of assessments on the subjective scale of postoperative pain VAS showed the worst results in the I group of the study, intermediate in the II and III groups, and the best in the IV group, in which faster and longer-lasting subjective positive assessments of postoperative pain were observed. Within 48 hours after the intervention, a statistically significant decrease in the average VAS score was observed in the IV group at each time interval in which this indicator was measured ($p<0.001$), and in 100% of cases this average was less than 3.3 points, indicating excellent control of postoperative pain. Groups II, III and IV together had a significant statistical difference from group I at all stages of postoperative observation with varying degrees of correlation at all stages of postoperative observation, $p<0.05$. According to the results of the correlation rank analysis on the relationship of potential influencing factors with the level of postoperative pain, it was found that the VAS index has an average correlation with the cortisol index after surgery ($r_s=0.45$; $p<0.05$), the dose of narcotic analgesic ($r_s=0.41$; $p=0.032$) and hemodynamic indicators at the stage of skin suturing ($r_s=0.53$; $p=0.004$). A negative correlation was established between the VAS index and the BMI index ($r_s=-0.38$; $p<0.05$) and the time of the first need for anesthesia ($r_s=-0.72$; $p<0.05$). There is a strong correlation between the level of procalcitonin on the day after the intervention and the VAS 12 hours after the intervention ($r_s = 0.72$; $p = 0.003$). While there is an inverse correlation of moderate strength between the level of glucose on the day after the intervention and the VAS 12 hours after the intervention ($r_s = -0.41$; $p = 0.029$).

These relationships may indicate an increased need for analgesia with the use of traditional doses of opioids, as well as the need for intramuscular administration of opioids.

The dose of fentanyl used during the intervention was directly related to

the variability of VAS scores for postoperative pain. This association was observed both after awakening and at other stages of the patient examination and was greatest on the second day after surgery ($r_s = 0.69$; $p < 0.005$).

A comparative evaluation of different anesthesia regimens for total abdominal hysterectomy showed the feasibility of multimodal analgesia and low-opioid anesthesia with the combined use of epidural bupivacaine and intrathecal morphine. Epidural bupivacaine and intrathecal morphine significantly significantly improve the quality of the postoperative period, especially on the first day (pain according to VAS is lower, the time to the first need for anesthesia is longer; the need for intramuscular morphine is lower, PONV occurs less often). Thus, intrathecal morphine administration and placement of an epidural catheter contribute to accelerated rehabilitation of patients, increasing satisfaction with the hospital stay.

Keywords: hysterectomy, laparotomy, low-opioid anesthesia, multimodal analgesia, epidural anesthesia, regional anesthesia, postoperative analgesia, ANI, VAS, pain, analgesia, inflammation, endometrial hyperplasia, uterine fibroids, chronic pain.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Осадча В, Кобеляцький Ю. ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПЕРЕБІГ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. clinical [інтернет]. 30, Грудень 2024 [цит. за 27, Березень 2025];(2):88-92. доступний у: <https://journals.mgu.od.ua/index.php/clinical/article/view/114>. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)
2. Осадча В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Порівняння методів опіоїд-лімітуючої анестезії в пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325350>. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, підготовка статті, інтерпретація результатів статистичного аналізу, редагування статті).
3. ОСАДЧА, В., КОБЕЛЯЦЬКИЙ, Ю. (2025). ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (1(110)), 81–86. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(110\).2025.326005](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(110).2025.326005). (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)

Зміст

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ I	32
ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ	32
1. Поширеність гістеректомій	32
1.2 Біль, ноцицепція, механізми виникнення болю, його обробка в периферичний та центральній нервовій системах, нейроанатомія та нейрофізіологія	38
1.3 Різні методики анестезіологічного забезпечення: загальна анестезія, регіонарні методики, комбінована анестезія	47
1.4 Наслідки для безпеки пацієнтів, післяопераційного відновлення та якості надання медичної допомоги	54
РОЗДІЛ 2	58
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження	61
Загальні вікові характеристики обстежених хворих	62
2.2 Характеристика анестезіологічного забезпечення	66
2.3 Методи дослідження	68
Висновки до розділу 2	74
РОЗДІЛ 3	76
ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ В УМОВАХ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ СЕВОФЛЮРАНОМ НА ТЛІ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ	76
3.1 Гемодинамічні показники, дані BIS-, ANI-моніторингу	76
3.2 Динаміка лабораторних показників та маркерів запалення	81
3.3 Оцінка інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)	86
РОЗДІЛ 4	94
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВАРІАНТІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ СХЕМИ МАЛООПІДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ	94

4.1 Порівняльна характеристика станів системної гемодинаміки, ноцицепції та сдації при різних варіантах анестезіологічного забезпечення.	94
4.2 Характеристика показників лабораторного дослідження при різних схемах мультимодальної аналгезії	105
РОЗДІЛ 5.....	123
ВПЛИВ МАЛООПОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТРОЛЮ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇ ГІСТЕРЕКТОМІЇ.....	123
5.1 Ефективність контролю болю у післяопераційному періоді при різних методах анестезіологічного забезпечення.....	123
5.2 Зв'язок рівня інтенсивності болю в післяопераційному періоді з характеристиками анестезіологічного забезпечення.....	131
РОЗДІЛ 6.....	136
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	136
ВИСНОВКИ.....	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
Використана література:	149
ДОДАТКИ	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ММА – мультимодальна анестезія

МАК – мінімальна альвеолярна концентрація

ЕП – епідуральний простір

ВАШ – візуальна аналогова шкала

в/в – внутрішньовенно

САТ – середній артеріальний тиск

SpO₂ – сатурація кисню

BIS – bispectral index

ЧСС – частота серцевих скорочень

ANI – analgesia and nociception index

ЗАК – загальний аналіз крові

СРП – С-реактивний протеїн

ANOVA – analysis of variance

ДІ – довірчий інтервал

АТ – артеріальний тиск

ІМТ – індекс маси тіла

в/м – внутрішньом'язово

ЦНС – центральна нервова система

МКХ-10 – міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду

аГНРГ – антагоністи/агоністи гонадотропін-релізінг гормону

ВМС – внутрішньоматкова система

ПД – потенціал дії

DRG – dorsal ganglion

ЗА – загальна анестезія

ПОНВ – післяопераційна нудота та блювання

CPSP – chronic postoperative pain

ERAS – enhanced recovery after surgery

ЕЕГ – електроенцефалографія

SD – standart distribution

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гістеректомія - хірургічне видалення матки - є однією з найбільш часто виконуваних гінекологічних операцій у всьому світі. Посідає 2 місце у структурі усіх гінекологічних операцій, поступаючись лише кесарському розтину.

Багато захворювань жіночої репродуктивної системи можуть призвести до того, що необхідним методом лікування буде найрадикальніше – тотальна гістеректомія.

Незважаючи на поширеність, ця операція є технічно дуже складною і вимагає майстерності як хірургів, так і анестезіологічної бригади. Цілий ряд ускладнень може спіткати хірурга під час операцій на малому тазі (Daniel L Clarke-Pearson, 2013, К. А. Уолш, 2015). Дослідження показують, що загальна частота ускладнень при тотальній абдомінальній гістеректомії складає 10,5%, 13,0% для вагінальних гістеректомій та 9,0% для лапароскопічних видалень матки (Kelly R Hodges, Beth R Davis, Laurie S Swaim, 2014). Хірурги та анестезіологи мають завжди вчасно розпізнавати їх та адекватно їх лікувати задля уникнення фатальних наслідків.

Довічний ризик гістеректомії згідно з досліджень у різних країнах варіює від 5% до 45% (Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al., 2015). Це пояснюється біологічною суттю матки як органу дітонародження (Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al., 2010), так і економічним розвитком різних країн та доступом до медичної допомоги (Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al, 2013).

Адекватне анестезіологічне забезпечення цієї радикальної операції є обов'язковою умовою, щоб забезпечити успішне відновлення пацієнтів та прискорену реабілітацію і повернення до звичного життя (Kumar K. et al.; 2023). В той час неадекватна анестезія, що супроводжує це оперативне втручання,

зокрема використання традиційних доз опіоїдів, збільшує кількість післяопераційних ускладнень, значно погіршує перебіг періоду реконвалесценції (Cata J.P. et al., 2015; Kim R., 2017; Forget P. et al., 2019). Все це підбурює дослідників з усього світу до пошуку раціональної моделі періопераційного знеболення.

Мультимодальний підхід в контексті гістеректомії значно кращий ніж традиційний для оптимального менеджменту болю (Laleh Azari, Joseph T Santoso, Shelby E Osborne, 2013). Але до сих пір є контраверсійні судження, який ж з методів ММА є найбільш раціональним.

Згідно з дослідженням Падалка та Дзюби (2023), мультимодальна малоопіоїдна загальна анестезія має статистично значущі переваги над «рутинною» методикою тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при плановому кесаревому розтині. Хоча це дослідження стосується кесаревого розтину, його результати можуть бути екстрапольовані на інші гінекологічні операції, включаючи тотальну гістеректомію, з огляду на схожість хірургічних втручань та потребу в ефективному знеболюванні.

Згідно досліджень післяопераційного болю, що виникає після проведення гістеректомії (Birgitte Brandsborg, 2012) хронічний післяопераційний тазовий біль турбує близько 32% жінок та не залежить від типу операції (абдомінальна гістеректомія проти вагінальної), але дуже залежить від вибору методу анестезії та компонентів контролю болю.

В той час, коли сам факт проведеного оперативного втручання є чинником післяопераційного болю, так і надмірне використання опіоїдів призводить до так званої опіоїд-індукованої гіпералгезії (Archana O'Neill, Philipp Lirk, 2022). Механізм виникнення опіоїд-індукованої гіпералгезії досі залишається невідомим. Існують дослідження, котрі підтверджують епігеномні механізми виникнення цього феномену (Deera Reddy, Jason R Wickman, Seena K Ajit, 2023), але все ж таки остаточного вирішення цієї проблеми наразі немає. Тож

набагато раціональніше не стискатися з нею, а попереджати її виникнення, завдяки застосуванню опіоїд-лімітуючих технік (Katherine A Blum, Li-Yen Liew, Amy R Dutia et al., 2024).

Біль, що виникає після тотальної абдомінальної гістеректомії, має дуальну природу: не тільки запалення в операційній рані, а ще й нейропатичний біль, що виникає внаслідок значного інтраопераційного травмування нервових структур, грає провідну роль у розвитку раннього післяопераційного болю (Ciobotaru, O. C., Ciobotaru, O. R., Voicu, D. C., Varna, O., Varna, I., & Voinescu, D. C., 2016). Тому застосування лише класичних схем знеболення може мати обмежений ефект на якість контролю післяопераційного болю.

Narsha Shanthanna, Girish P Joshi, 2024 провели дослідження щодо використання методу безоіоїдної загальної анестезії. Вони довели, що повне уникнення від використання опіоїдів інтраопераційно можливо лише для короткотривалих малоінвазивних процедур та воно не дає гарантій щодо уникнення використання опіоїдів з метою післяопераційного знеболення.

Повертаючись до того, що гістеректомія є операцією з високим рівнем післяопераційного болю, ще більш актуальним стає знаходження методу, який був би однаково ефективним як у інтраопераційному, так і у післяопераційному знеболенні пацієнток.

Погано контрольований післяопераційний біль пов'язаний із збільшенням захворюваності, негативно впливає на якість життя та функціональне відновлення, а також є фактором ризику для постійного болю та тривалого вживання опіоїдів. Погано контрольований післяопераційний біль після великої операції на черевній порожнині впливає на короткострокові та віддалені результати, орієнтовані на пацієнта (включаючи показники якості життя, показники відновлення функцій, виживання без інвалідності) і має широкі наслідки для здоров'я та економіки суспільства (Dmitriy Viderman, Karina Tarinova, Fatima Nabidollayeva, 2022)

Спинний мозок є центральною ланкою у передачі болю між периферичними нервовими закінченнями та центром обробки аферентної інформації у ЦНС. Опіоїди, введені інтратекально або епідурально, викликають значну та тривалу знеболюючу дію через пригнічення ноцицептивних шляхів у задньому розі спинного мозку. Обмеження щодо використання нейроаксіальних опіоїдів стосуються побічних ефектів, таких як гіпотензія, нудота та блювання, затримка сечі, свербіж, седативний ефект та ризик уповільненого пригнічення дихання. Ін'єкція місцевого анестетика в нейроаксіальний простір сегментарно блокує нервову передачу ноцицептивної інформації до мозку.

Інтратекальний морфін є опіоїдом вибору (Pirie, K., Myles, P.S., Riedel, B., 2020) при виборі тактики з нейроаксіальними техніками в рамках моделі ММА. Він дозволяє зменшити негативні наслідки від його використання, в порівнянні з системним введенням, має більш тривалу дію. Це зумовлює інтерес щодо використання його, як методу знеболення у пацієнок, котрим проводиться тотальна абдомінальна гістеректомія.

На даний момент немає одностайної, усіма прийнятої, думки щодо вибору певного методу, який входить у концепцію ММА, щодо знеболення операції тотальної абдомінальної гістеректомії, що вказує на необхідність вдосконалення малоопіоїдної техніки анестезії при цьому втручанні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Розробка та удосконалення технологій підвищення безпеки анестезії, лікування болю та індивідуалізованої інтенсивної терапії у пацієнтів в критичних станах», № держреєстрації 0123U104848, термін виконання: 01.2024 – 11.2027 рр.

Мета: Розробити та обґрунтувати оптимальний варіант опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії шляхом зменшення

загальної дози опіоїдних анальгетиків та застосування додаткових нейроаксіальних компонентів анальгезії на підставі вивчення динаміки змін інтенсивності болю, гормонально-метаболічної та запальної відповідей. Досягнення поставленої мети вимагало виконання таких **завдань**:

1. Визначити стан інтраопераційної ноцицепції, динаміки інтенсивності болю, гормонально-метаболічної та запальної відповідей при тотальній абдомінальній гістеректомії в умовах інгаляційної анестезії (севофлюран+ фентаніл+ШВЛ).

2. Дослідити ефективність поєднання інгаляційної анестезії (севофлюран + ШВЛ) з ізольованою епідуральною або інтратекальною анальгезією, чи з їх комбінацією з урахуванням ноцицепції зі застосуванням ANI-моніторингу.

3. Проаналізувати особливості впливу додаткових інтраопераційних компонентів нейроаксіальної анальгезії на стан гормонально-метаболічної та запальної ланок хірургічної стрес-відповіді після оперативного втручання.

4. Оцінити інтенсивність післяопераційного больового синдрому у хворих з використанням різних варіантів анестезіологічного забезпечення тотальної абдомінальної гістеректомії.

5. Обрати оптимальний варіант знеболення тотальної абдомінальної гістеректомії на підставі комплексної порівняльної оцінки балансу ноцицепції-антиноцицепції, динаміки післяопераційного больового синдрому, стресової та запальної відповіді на хірургічне втручання.

Об'єкт дослідження: анестезіологічне забезпечення у хворих, яким планується тотальна абдомінальна гістеректомія.

Предмет дослідження: результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, гемодинамічні та стресові маркери, тривалість анестезії, доза опіоїдних анальгетиків та анестетиків.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні: Клінічні параметри (артеріальний тиск - АТ, частота серцевих скорочень - ЧСС, частота дихання - ЧД, сатурація кисню - SpO₂); фізикальні методи дослідження.
2. Інструментальні: Технологія біспектральний індекс – BIS, технологія індекс аналгезії та ноцицепції - ANI.
3. Клініко-біохімічні: Біохімічний аналіз крові (глюкоза крові, печінково-нирковий комплекс, кортизол, прокальцитонін, С-реактивний протеїн), розгорнутий клінічний аналіз крові.
4. Метод суб'єктивної оцінки болю за ВАШ для післяопераційного контролю болю.
5. Методи біостатистики для оцінки результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що:

- 1) Визначено, що стандартний моніторинг під час тотальної абдомінальної гістеректомії не відображає рівня ноцицепції, що потребує застосування розширеного моніторингу із включенням методів оцінки ноцицепції зокрема ANI - моніторинг.
- 2) Доведено недостатній контроль післяопераційного болю у пацієток після тотальної абдомінальної гістеректомії на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ.
- 3) Обгрунтовано застосування додаткових методів нейораксіальної аналгезії в структурі анестезіологічного забезпечення інгаляційної анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії.
- 4) Доведено перевагу інтратекального морфіну в комплексі інгаляційної анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії для попередження гіпералгезії в кінці оперативного втручання, покращення перебігу після операційного болю, однак найкращий контроль болю відбувається на 3-6 годину після операції.
- 5) Визначено що епідуральна аналгезія в комплексі інгаляційної анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії сприяє зменшенню показників

запальної ланки, поліпшує контроль болю на етапі пробудження, але не усуває виникнення стану гіпералгезії на прикінці оперативного втручання.

- 6) Обґрунтовано застосування комбінації нейроаксіальних компонентів аналгезії в комплексі інгаляційної анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії для оптимального балансу ноцицепції-антиноцицепції та запобігання неефективного контролю болю у ранньому післяопераційному періоді.
- 7) Доведено зменшення загальної кількості опіоїдів у після операційному періоді, та вираженості їх побічних ефектів при тотальній абдомінальній гістеректомії на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ з додаванням додаткових методів нейроаксіального знеболення.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що вони стали підставою для:

- *Доповнення* наукових знань у галузі анестезіології щодо ролі інтратекального морфіну 100 мкг як компонента знеболення.
- *Оптимізації* вибору раціонального методу анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії в рамках концепції малоопіоїдної анестезії.
- *Удосконалення* анестезіологічного супроводження при тотальній абдомінальній гістеректомії через позитивний вплив бупівакаїну та морфіну на показники відновлення пацієнтів.
- *Удосконалення* способу зменшення дози опіоїдів, особливо у післяопераційному періоді, при застосуванні малоопіоїдної анестезії при тотальній абдомінальній гістеректомії.
- *Розробки* практичних рекомендацій щодо раціонального застосування методів мультимодального малоопіоїдного анестезіологічного супроводу при тотальній абдомінальній гістеректомії.

- *Підвищення* ефективності лікування та швидкості відновлення пацієнок, котрим проводилось оперативне видалення матки.
- *Підвищення* якості післяопераційного контролю болю, а також загальної задоволеності пацієнок.

Використання одержаних результатів є доцільним у практичній діяльності лікарів-анестезіологів при оперативних втручаннях на органах малого тазу та черевної порожнини, а також у якості теоретичного матеріалу для викладання на кафедрах анестезіології та інтенсивної терапії.

Результати проведеного дослідження впроваджено. Теоретичні і практичні положення дослідження використовуються у навчальному процесі кафедр анестезіології та інтенсивної терапії й анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Вибір напрямку наукового дослідження, розробка його дизайну, програми, обговорення основних результатів та формування висновків проведені разом з науковим керівником – д.мед.н., професором Кобеляцьким Ю.Ю.

Особисто авторкою проведеного дослідження здійснено: патентно-інформаційний пошук та аналіз наукових джерел за темою дисертації; розроблено карту спостереження за пацієнтом (додаток В) та організовано збір та обробка первинного матеріалу; самостійно проведено відбір хворих та їх клінічне обстеження; статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних з формуванням висновків, написання оригінальних публікацій та розділів дисертаційної роботи. Дисертантка особисто брала участь у передопераційному обстеженні пацієнок, анестезіологічному супроводі та спостереженні за пацієнтами у післяопераційному періоді. Співавтором наукових праць є науковий керівник, за супроводженням якого проводилося дослідження та редагування остаточних варіантів наукової продукції. Здобувачці належить

провідна роль у підготовці оригінальних наукових публікацій, виступах на конференціях з доповідями та представлення отриманих у дослідженнях результатів.

Апробація основних результатів дослідження. VII International scientific and Practical Conference: «FUTURE OF SCIENCE: INNOVATIONS AND PERSPECTIVES», Стокгольм, Швеція

Публікації. За темою дисертації опубліковано 3 наукові праці, у тому числі 1 стаття у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 168 сторінках машинописного друкованого тексту, в тому числі на 150 сторінках основного тексту, складається із анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувачки, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів з результатами власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4-ма додатками. Робота ілюстрована 16-ма таблицями, 19-ма рисунками. Список використаних джерел на 12 сторінках містить 118 джерел, з них 1 кирилицею та 117 латиницею.

РОЗДІЛ І

ПЕРСПЕКТИВИ УДОСКОНАЛЕННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ (огляд літератури)

У цьому огляді літератури досліджуються підходи до анестезії у пацієнок, яким виконується тотальна абдомінальна гістеректомія, оцінюється їхній вплив на результати, безпеку та відновлення пацієнтів.

Вивчаючи анестезіологічне забезпечення у пацієнок, котрим проводиться тотальна абдомінальна гістеректомія, необхідно дослідити такі загальні та фундаментальні тематики:

- A. Поширеність гістеректомій.
- B. Біль, ноцицепція, механізми виникнення болю, його обробка в периферичній та центральній нервовій системах, нейроанатомія та нейрофізіологія.
- C. Різні методики анестезіологічного забезпечення: загальна анестезія, регіонарні методики, комбінована анестезія.
- D. Наслідки для безпеки пацієнтів, післяопераційного відновлення та якості надання медичної допомоги.

1. Поширеність гістеректомій

Гістеректомія - хірургічне видалення матки, є однією з найбільш часто виконуваних гінекологічних операцій у всьому світі. Посідає 2 місце в структурі усіх гінекологічних операцій, поступаючись лише кесарському розтину.

Втручання виконується з метою радикального лікування низки гінекологічних захворювань, включаючи міому матки – симптомні міоми

займають до 86% в структурі гістеректомій, аномальну маткову кровотечу – до 20%, ендометріоз, пролапс тазових органів – 15%, а також гінекологічний рак – 6%. Розуміння поширеності гістеректомії та факторів, що впливають на її частоту, має вирішальне значення для оцінки медичних послуг, результатів лікування пацієнтів та розробки альтернативних методів лікування.

Аналізуючи поширеність гістеректомій у світі дані літератури свідчать що у Сполучених Штатах Америки: гістеректомія є другою за поширеністю хірургічною процедурою для жінок у США після кесаревого розтину; щороку виконується приблизно 600 000 гістеректомій, причому, за оцінками понад 20 мільйонів жінок пройшли цю процедуру [1]; Довічний ризик гістеректомії у віці до 60 років у США становить приблизно 45%, хоча показники дещо знизилися в останні роки через збільшення використання мінімально інвазійних альтернативних процедур, таких як емболізація маткової артерії в лікуванні лейоміоми тіла матки [2].

В той час показники поширеності в Європі значно відрізняються залежно від регіону: Північноєвропейські країни (Швеція, Норвегія) повідомляють про нижчі показники гістеректомії порівняно з південноєвропейськими країнами, такими як Італія та Іспанія; довічний ризик у Сполученому Королівстві становить приблизно 20-25%, що значно нижче, ніж у США [3].

Щодо країн Азії дослідження вказують на таку поширеність видалення матки: в Індії приблизно 3,6% жінок у віці 30–49 років перенесли гістеректомію, згідно з масштабним національним опитуванням охорони здоров'я [4]; у структурі показники вищі в сільській місцевості порівняно з міськими регіонами через відсутність доступу до альтернативних методів лікування та більш занедбаними випадками, через пізнє звертання за медичною допомогою та брак загальної обізнаності населення.

У інших географічних зонах виявлені такі показники: Африканські країни, у превалюючій більшості мають нижчу поширеність гістеректомії, що обумовлено обмеженим доступом до хірургічних установ і зосередженість

населення на збереженні фертильності; в Австралії поширеність гістеректомії протягом всього життя оцінюється приблизно в 22%, із збільшенням застосування лапароскопічних підходів [5].

Серед факторів, що впливають на поширеність гістеректомій, найбільший вплив мають:

Вік і демографія: показники гістеректомії найвищі серед жінок віком від 40 до 50 років, оскільки такі стани, як міома матки та аномальна маткова кровотеча, стають більш поширеними саме у це вікове вікно та під час перименопаузи, що пояснюється дисбалансом з боку статевих гормонів [6].

Соціально-економічні фактори: доступ до медичної допомоги та хірургічного втручання має визначальну роль та значно впливає на поширеність хірургічного лікування, тому вищі показники в розвинених країнах через більший доступ до медичної допомоги, а також жінки з груп з низьким рівнем доходу частіше піддаються гістеректомії, через відсутність доступних альтернативних методів лікування [7].

Культурні та регіональні відмінності: у країнах, де фертильність високо цінується і є пріоритетом, показники гістеректомії, як правило, нижчі, з більшим акцентом на консервативні методи лікування та збереження репродуктивних можливостей жінки.

В усьому світі намагаються зараз уникати невиправданих гістеректомій і епідеміологічні дослідження вказують на зменшення поширеності цієї операції, перш за все у країнах з високим рівнем доходу. Це реалізується через запровадження малоінвазивних методів лікування, таких як емболізація маткової артерії, консервативна міомектомія використання аГНРГ, збільшене використання гормональних препаратів, таких як внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ВМС), через більшу обізнаність і попит на варіанти збереження фертильності серед пацієнтів [9]. А також лапароскопічна та робототехнічна гістеректомія набула популярності та стала технічно і

матеріально можливою, на них припадає понад 40–50% усіх гістеректомій у деяких розвинених регіонах [10].

Надмірне використання гістеректомії. Висловлювалися занепокоєння щодо невиправданих гістеректомій, особливо при станах, коли використання альтернативних методів лікування може бути цілком достатньо. Було доведено, що, наприклад, у Сполучених Штатах Америки близько 20% виконаним гістеректомій, показами до яких були доброякісні захворювання жіночої репродуктивної системи, Дослідження, проведені в США, свідчать про те, що до 20% гістеректомій, можна було б запобігти, опираючись на сучасні світові клінічні рекомендації. [11].

Гістеректомія може призвести до довгострокових наслідків для здоров'я, включаючи гормональні зміни, хронічний тазовий біль, розлади тазового дна та психологічні наслідки, особливо у молодих жінок.

Стратегії охорони здоров'я мають бути зосереджені на сприянні показанням, що ґрунтуються на фактичних даних, і забезпеченню справедливого доступу до альтернатив.

Метод проведення гістеректомії в першу чергу визначається основними показаннями, досвідом хірурга, характеристиками пацієнтки та наявними ресурсами. Основні підходи включають:

Абдомінальна гістеректомія (АГ) - передбачає відкриту хірургічну операцію через розріз передньої черевної стінки (зазвичай горизонтальний за Пфаненштилем). Серед переваг цього методу можна виділити: прямий доступ до матки та прилеглих структур, найкращу обзорність та доступ для хірурга, а також те, що він підходить для великих розмірів матки або злоякісних пухлин. Недоліки пов'язані з довшим часом відновлення та вищим ризиком ускладнень порівняно з малоінвазивними підходами.

На теперешній час у всьому світі абдомінальна гістеректомія залишається найпоширенішим методом, на який припадає приблизно 65–70% усіх

гістеректомій у країнах з низьким і середнім рівнем доходу через обмеження ресурсів [12].

Наступним за частотою хірургічним доступом є вагінальна гістеректомія (ВГ) - видалення матки через піхву без розрізу передньої черевної стінки. Така методика сприяє менш інвазивному втручанню з коротшим часом відновлення та пов'язана з меншою кількістю ускладнень і меншим післяопераційним болем. Але потребує навичок хірурга та має обмежену корисність при великих розмірах матки або при патології органів малого таза.

Сьогодні вагінальна гістеректомія зазвичай використовується у випадках пролапсу тазових органів, з поширеністю 10–20% у регіонах із високим рівнем достатку [13].

Лапароскопічна гістеректомія (ЛГ) – високотехнологічне оперативне втручання, що включає в себе тотальна лапароскопічну гістеректомію (TLH), або лапароскопічно-асистовану вагінальну гістеректомію (LAVH), що поєднує лапароскопічну методику з трансвагінальною. Вибір даної методики оперативного втручання дозволяє краще візуалізувати тазові структури особливо коли необхідна диссекція тканин, має найкращий косметичний ефект для жінок, а також сприяє зменшенню часу перебування в лікарні та реконвалесценції. Але ця методика передбачає довший час операції та потребує навчання хірургів та високу їх кваліфікацію.

Поширеність лапароскопічних гістеректомій зростає в усьому світі, особливо в країнах з високим рівнем достатку, де ЛГ зараз становить 30–40% усіх гістеректомій [14].

Роботизована лапароскопічна гістеректомія (RALH) - мінімально інвазивний підхід із використанням роботизованих систем для підвищення хірургічної точності. Це найсучасніший метод, який дозволяє виконувати оперативне втручання найменш інвазивно з найменшим ризиком ускладнень. Проте цей метод має обмежену доступність через високу вартість обладнання та

нестачу кваліфікованого медичного персоналу. Роботизована гістеректомія набуває популярності в США та Європі, і становить 9–12% усіх гістеректомій у цих регіонах [\[15\]](#).

В залежності від обсягу оперативного втручання гістеректомії поділяються на:

Тотальна гістеректомія (ТН) - видалення всієї матки, включаючи шийку. Тип, який найчастіше виконується у всьому світі як для доброякісних, так і для злоякісних захворювань [\[16\]](#).

Субтотальна (супрацервікальна) гістеректомія (СТН) - видалення матки зі збереженням шийки матки. Деякі хірурги стверджують, що це зберігає цілісність тазового дна, але доказова медицина свідчить про відсутність значної довгострокової переваги над тотальною гістеректомією [\[17\]](#). Нині використовується в дуже обмежених випадках.

Радикальна гістеректомія (РН) - видалення матки, шийки матки, верхньої частини піхви та навколишніх тканин, часто включаючи тазові лімфатичні вузли – операція Вертгейма. Показана при раку шийки матки або ендометрію на ранніх стадіях.

Гістеректомія з двосторонньою сальпінгофоректомією (BSO) - комбіноване видалення матки, маткових труб і яєчників, яке часто виконується для зниження ризику раку яєчників або молочної залози (часто проводиться у жінок у постменопаузі або з мутаціями BRCA) [\[18\]](#).

Фактори, що впливають на вибір методу. На вибір методу та обсягу впливають вік, супутні захворювання та репродуктивні бажання. Не менш важливим, а часто вирішальним, є компетентність хірурга: наявність кваліфікованих хірургів і передових технологій часто визначає вибір методу. Показання до операції: Злоякісні новоутворення або великі розміри матки можуть вимагати абдомінального або радикального підходу, тоді як при пролапсі тазових органів віддають перевагу вагінальним методам.

1.2 Біль, ноцицепція, механізми виникнення болю, його обробка в периферичній та центральній нервовій системах, нейроанатомія та нейрофізіологія

Ноцицепція - це відчуття шкідливих подразників. Вона включає виявлення та кількісне визначення шкідливих подразників (трансдукція), процеси, залучені в модифікацію та передачу цієї інформації до мозку (передача, модуляція та проєкція), а також розпізнавання подразника. Хоча деякі автори стверджують, що ноцицепція включає сприйняття, більшість підтримують різницю між відчуттям і сприйняттям, хоча однозначно доводять, що різниця між ними залишається неловимою (Charman, 2005; Charman et al., 2001). Відчуття можна розглядати як дискримінаційну реакцію на фізичне подразнення сенсора, нерва або області мозку. Сприйняття - це когнітивна та емоційна обробка відчуття в суб'єктивний досвід. Таким чином, важлива відмінність між ноцицепцією та болем полягає в тому, що ноцицепція включає нейробіологічні процеси, за допомогою яких шкідливі стимули кодуються як нейронні імпульси та надсилаються в мозок, де імпульси декодуються у фізичні властивості стимулів (гарячі, холодні, різкі, тупі), (Чепмен і Накамура, 1999), тоді як біль є когнітивною та емоційною інтерпретацією відчуття. Слід зазначити, що ці відмінності пояснюють той факт, що біль не повністю залежить від ноцицепції, і не все кодування шкідливих подразників призводить до болю. Серед багатьох дослідників вирує думка, що тварини здатні лише до ноцицепції, а для найвищої ступені еволюції – *Homo sapiens* існує «біль». Це неможливо ані спростувати, ані підтвердити, через обмеження, що полягає в тому, що ми не можемо знати, що відчувають тварини насправді. Однак цілком зрозуміло, що у відповідь на шкідливі подразник поведінка тварин характерно змінюється, тому гіпотеза про те, що тварини теж відчувають біль, з великою ймовірністю правдива. (Dubner and Ren, 1999).

Ноцицепція, спричинена хірургічним втручанням через розрив тканини та запалення, є основною причиною для введення пацієнта в стан загальної

анестезії. [19] Хоча опіоїди є найефективнішими антиноцицептивними засобами, вони мають небажані побічні ефекти, включаючи пригнічення дихання, нудоту, блювання, затримку сечі, запор, кишкову непрохідність, свербіж, а також звикання та залежність [20] Через занепокоєння щодо надмірного вживання опіоїдів та їхніх небажаних побічних ефектів, стратегії збалансованої загальної анестезії та опіоїд-лімітуючої анестезії тепер використовують кілька агентів на додаток до опіоїдів або замість них. Вважається, що використання більшої кількості агентів у менших дозах додатково максимізує бажані ефекти при мінімізації побічних ефектів. [21]

Ноцицептивна система організму складається з ноцицепторів, висхідних ноцицептивних шляхів і низхідних ноцицептивних шляхів [22]

Ноцицептори — це неспеціалізовані закінчення нервових клітин, розташовані в периферійній тканині та внутрішніх органах, які ініціюють біль. Тіла цих нейронів розташовані у задньому розі спинного мозку і направляють один аксон на периферію, а інший — у спинний мозок або стовбур мозку. Трансдукція — це процес перетворення шкідливих теплових, механічних або хімічних подразників у потенціал дії (ПД). Трансдуктори являють собою високопорогові неселективні катіонні або іонні натрієві канали, що активуються хімічними лігандами, температурою або механічними силами. Ці трансдуктори розташовані на дистальному кінці (ноцицепторі) високоспеціалізованих первинних аферентних сенсорних нейронів (волокна C і A δ). При активації канали відкриваються, і іони, що течуть всередину, виробляють «генераторні» потенціали: малий пороговий струм нижче ПД. Коли активується достатня кількість трансдукторів, утворюється достатній струм, щоб відкрити потенціал-залежні натрієві канали, ініціюючи ПД (Bevan and Szolcsanyi, 1990). Частота і тривалість ПД пропорційна інтенсивності і тривалості подразника. Через стробування та активацію сенсорні закінчення якісно виявляють подразник і кількісно визначають його інтенсивність і тривалість. Профілі експресії трансдуктора також визначають рецептивний характер ноцицепторів. Більшість

ноцицепторів є полімодальними; вони реагують на широкий спектр подразників. Інші є унімодальними; вони мають обмежені профілі експресії і реагують лише на термічні або механічні подразники. Нарешті, деякі ноцицептори називаються «мовчазними»; вони експресують трансдуктори з такими високими порогами активації, що вони активуються лише тоді, коли виникає ушкодження тканин (Millan, 1999; Schmidt et al., 1995). Основні визначені на теперешній час типи трансдукторів, але можливо лише превалююча частина, включають транзиторні рецепторні потенціал-залежні іонні канали (TRP), АТФ-залежні іонні канали та кислотно-чутливі іонні канали (ASIC). Сімейство TRP, яке включає чутливий до капсаїцину ванілоїдний рецептор, реагує на термічні, хімічні та, можливо, механічні стимули (Wang and Woolf, 2005). АТФ-керовані іонні канали сімейства P2X активуються позаклітинним АТФ, який вивільняється у відповідь на механічні сили, запалення та пошкодження нервів. Форми P2X беруть участь у сприйнятті розтягнення сечового міхура і, мабуть, важливі для опосередкування нейропатичної механічної аллодинії та запального болю (Khakh and North, 2006). ASIC є субодиницями групи дегенерин-епітеліальних натрієвих каналів, які трансдукують нешкідливі механічні подразники, такі як дотик, та їх роль у реалізації виникнення болю у відповідь на шкідливі подразники ще має бути доведена (Garcia-Anoveros та ін., 2001; Прайс та ін., 2000).

Передача – це процес, за допомогою якого первинні аферентні сенсорні нейрони (першого порядку) поширюють ПД до спинного мозку. Ноцицептивні нейрони беруть свій початок у гангліях спинного корінця (DRG) або гангліях трійчастого нерва, а їхні аксони закінчуються в різних лямінах спинного мозку. Ноцицептивні нейрони характеризуються розміром, мієлінізацією, вмістом пептидів, рецептивними характеристиками та місцем закінчення в спинному мозку. Основні периферичні ноцицептивні нейрони складаються з волокон А δ і С-типу. Волокна А β , також знайдені на периферії, передають нешкідливі механічні стимули, такі як дотик і пропріоцептивну інформацію. У вісцеральних органах шкідливі та нешкідливі подразники передаються

волокнами A δ та C-типу (Millan, 1999). Волокна A δ тонко мієлінізовані, мають проміжні швидкості (10–30 м/с), точкові рецептивні поля та реагують на термічні та механічні стимули. C-волокна, які складають більшість периферичних ноцицептивних волокон, мають невеликі немієлінізовані аксони, повільні швидкості провідності (0,5–2 м/с), широкі рецептивні поля та реагують на механічні, термічні та хімічні стимули або є полімодальними. На відміну від цього, волокна A β великі, мієлінізовані та мають високі швидкості провідності (30–100 м/с). Нейрони A δ поширюють сигнал з короткою затримкою та високою інтенсивністю, створюючи гострі, швидкі відчуття та рефлекторну ініціацію. C-волокна поширюють сигнал набагато повільніше, часто після активації A δ , і викликають тупий, повільний початок болю [Handwerker and Kopal, 1993; розглянуто в Millan (1999)]. Існує кілька класів нейронів C і A δ .

Усі нейрони експресують потенціалзалежні іонні натрієві канали (NaV), а з дев'яти відомих форм (NaV 1.1–1.9) нейрони DRG експресують п'ять (NaV 1.1, 1.3, 1.7, 1.8 та 1.9), які відповідають як за гострий, так і за хронічний біль. (Amir et al., 2006; Rush et al., 2007). На основі сприйнятливості до тетродотоксину (TTX) NaV можна розділити на TTX-чутливі (TTXs) або TTX-резистентні (TTXr) форми, а C-волокна, як правило, переважно експресують форми TTXr (Raja et al., 1999). Ізоформи TTXr NaV 1.9 і 1.8 вибірково експресуються в ноцицептивних нейронах DRG, а TTXs NaV 1.7 вибірково експресується в ноцицептивних нейронах DRG і симпатичних гангліях (Amaaya et al., 2000; Black et al., 1996; Dib-Hajj et al., 2002; Фанг та ін., 2002). Відсутність будь-яких інгібіторів, специфічних для NaV-підтипу, не дозволила з'ясувати точну роль, яку відіграють підтипи. Виявляється, що струм NaV 1,9 не робить суттєвого внеску в генерацію ПД і, як припускають, підсилює потенціали інших підтипів. (Dib-Hajj et al., 2002). NaV 1.8 суттєво сприяє електрогенезу ПД (Renganathan та ін., 2001) і має спеціальні функції, які, здається, модулюють ноцицепцію (Акоріан та ін., 1999; Cummins та ін., 1999; Patrick Harty та Waxman, 2007). Також припускають, що NaV 1.7 сприяє ініціації ПД шляхом посилення генераторних потенціалів і підвищення збудливості

шляхом зміщення мембранного потенціалу в бік воріт напруги NaV 1.8 (Cummins та ін., 1998; Herzog та ін., 2003). NaV 1.7 посилюється запаленням і модулює запальний біль (Black et al., 2004a; Nassar et al., 2004). Активуючі мутації у NaV 1.7 знижується чутливість до лідокаїну (Cummins та ін., 2004; Sheets та ін., 2007), а дезактивуючі мутації у NaV 1.7 пов'язані з вродженою нездатністю відчувати біль (Кокс та ін., 2006). [23]

У спинному мозку ноцицептивна обробка аферентних сигналів розподіляється між кількома лямінами. Lamina I, lamina V, VI, lamina VII і lamina X містять ноцицептивні нейрони з висхідними проєкціями. У цих областях спинного мозку є два різних типи ноцицептивних нейронів – ноцицептивні специфічні (NS) нейрони та нейрони широкого динамічного діапазону (WDR). Нейрони NS здебільшого реагують на явно шкідливі стимули, тоді як нейрони WDR енергійно реагують як на шкідливі, так і на нешкідливі стимули. Внесок нейронів WDR у біль залишається суперечливим, частково через те, що відповіді окремих нейронів розглядалися окремо від популяції нейронів, активованих певним стимулом. Однак роздуми про те, як популяції цих нейронів реагують на шкідливий вхід, мають вирішальне значення для розуміння їхнього внеску у біль [24]. Рецептивні поля (RF) нейронів WDR мають складну організацію центр-оточення. Центральна RF -зона відносно невелика, тоді як оточуюча RF -зона значно більша. Як шкідливі, так і нешкідливі подразники, застосовані до центральної зони RF, можуть викликати інтенсивну активність усередині нейрона, тоді як прогресивно більш інтенсивні стимули необхідні для виклику нейронної активності, оскільки місце стимуляції переміщується до зовнішніх меж периферійної зони RF. Враховуючи це, значне перекриття периферичних частотних зон у популяціях нейронів, помірно шкідливий стимул активував би відносно невелику кількість нейронів, тоді як сильно шкідливий стимул залучив би значно більшу кількість нейронів. Це прогресивне залучення нейронів може дати потенційне пояснення, як просторового поширення, так і просторової сумації болю. Просторове поширення болю може виникнути при інтенсивній (або патологічній)

афферентації, оскільки нейрони, які віддалені від соматотопічного центру стимуляції, поступово рекрутуються. Просторова сумація болю може виникнути, коли популяції нейронів, що перекриваються, рекрутуються просторово розділеними шкідливими подразниками.

Висхідні шляхи передають ноцицептивні стимули від периферії до спинного мозку до стовбура головного мозку (довгастий і середній мозок), мигдалеподібного тіла, таламуса і далі до первинної та вторинної сенсорної кори.

Нейроанатомія і організація висхідних больових проєкцій досить складна. Аксони нейронів NS і WDR є компонентами семи паралельних спинномозкових шляхів, що піднімаються в передньолатеральних, дорсолатеральних і вентролатеральних канатиках спинного мозку (Millan, 1999). Ці тракти проєктують ноцицептивну інформацію до численних ділянок стовбура мозку, середнього та переднього мозку, які беруть участь у сенсорно-дискримінаційних, афективно-мотиваційних, вегетативних та ендокринних аспектах болю, а також низхідній антиноцицепції. Відносний внесок кожного тракту в ноцицепцію різниться між видами, а також може по-різному бути залученим до соматичного та вісцерального болю (Carstens and Trevino, 1978; Giesler et al., 1976; Jones et al., 1987; Klop et al., 2005; Палечек, 2004; Вілліс та ін., 1979). Для ясності буде обговорено основні особливості чотирьох трактів, які можуть бути найважливішими: спинно-таламічний тракт (STT), спиноретикулярний тракт (SRT), спіномезенцефалічний тракт (SMT) і спинно-гіпоталамічний тракт (SHT). Варто також зазначити, що за винятком SHT, ці тракти не є NS; вони також складаються з волокон N-NOC. Більшість нейронів NS і WDR проєктуються як компоненти STT, які все ще вважаються основним шляхом, за яким ноцицептивна інформація досягає мозку у більшості видів тварин, у тому числі і у людини. STT піднімається здебільшого у вентролатеральному канатику (VLF), а також має компоненти в дорсолатеральному канатику спинного мозку (Arkarian and Hodge, 1989; Martin

et al., 1990). У людей і приматів DHPN зростає переважно в контралатеральному STT, який є безперервним у спинному мозку (De Lahunta, 1977; Kerr, 1975). Схоже, що домашні тварини мають більший відсоток проєкцій, що входять в іпсилатеральний тракт, і є вказівки на те, що STT має часті синапси з нейронами сірої речовини, які знову приєднуються до вихідного або контралатерального STT. На відміну від людей і приматів, інші тварини мають двосторонній, дифузний і мультисинаптичний ноцицептивний шлях у спинному мозку (De Lahunta, 1977). Нейроанатомія STT пояснює, чому тотальна передньолатеральна кордотомія VLF була б менш ніж ефективною процедурою для контролю болю у домашніх тварин. Волокна від STT в основному з'єднуються з ядрами таламуса (латеральна, медіальна та задня групи), але також іннервують парабрахіальне ядро, яке бере участь у збудженні та вегетативних реакціях на біль, а також області ростровентрального довгастого мозку, каудального моста та середнього мозку, які беруть участь у бульбоспинальній антиноцицепції (Almeida et al. (2004) і Міллан (1999)). Зв'язки STT з різними ядрами таламуса також демонструють значні варіації між видами (Boivie, 1979; Craig and Dostrovsky, 1999; Giesler et al., 1981; Mantyh, 1983; Martin et al., 1990; Ralston and Ralston, 1992).

SRT і SMT складаються в основному з нейронів NS і WDR, SHT — з нейронів NS, і всі вони піднімаються в VLF. Нейрони SRT синапсують у серотонінергічних ядрах шва та норадренергічних магноцелюлярних ядрах ростровентрального довгастого мозку та каудального моста, а SMT — до периакведуктальної сірої речовини (PAG) та перивентрикулярного сірої речовини (PVG) середнього мозку (Almeida et al. (2004) і Міллан (1999)). Зв'язки між стовбуром і середнім мозком SRT і SMT припускають, що вони є важливими шляхами для модуляції низхідного контролю над ноцицепцією і через проєкції від цільових ядер до лімбічної системи, здається, функціонують у мотиваційно-афективних компонентах болю (Mancia et al., 1987). ; Вілліс, 1991).

SHT проектується безпосередньо в гіпоталамус. Звідти суттєва частина волокон SHT як частина супраоптичного перетину досягає іпсилатерального гіпоталамуса, таламуса, базального ядра переднього мозку та лімбічних ядер (Burstein et al., 1996; Dado et al., 1994b; Kostarczyk et al. , 1997; Малік та ін., 2000; Чжан та ін., 2002). Завдяки зв'язку та активності проєкції SHT вважаються важливими для вісцерального та соматичного болю, а також вегетативної та ендокринної відповідей на біль (Burstein та ін., 1990; Дадо та ін., 1994a; Katter та ін., 1991; Palkovits, 1999; Zhang et al., 1999, 2002).

Пропріоспінальний і дорсальний стовпи також можуть містити ноцицептивні аференти, останні особливо важливі для проєкції вісцерального болю, особливо коли присутнє вісцеральне запалення (Palecek, 2004). Нещодавно було показано, що непептидергічні клітини ляміни II проходять через ляміну V до гіпоталамуса, мигдалеподібного тіла, ядра кінцевої смужки та блідої кулі. Ці центри в мозку пов'язані з афективним виміром болю.

Низхідні ноцицептивні шляхи починаються в сенсорній корі головного мозку і спрямовуються до гіпоталамусу та мигдалеподібного тіла. Проєкції синапсів гіпоталамуса та мигдалевидного тіла в навколводопровідному відділі середньому мозку, а також ядро одиничного тракту і рострального ядра мозочка. Дослідження нейровізуалізації виявили численні ділянки в мозку, які активуються шкідливими подразниками та виявляють відповіді, градуїзовані у відповідь на інтенсивність шкідливих подразників [25]. Такі області включають первинну соматосенсорну кору (SI), вторинну соматосенсорну кору (SII), передню поясну кору (ACC), задню острівцеву кору та передню острівцеву кору. З цих областей кори головного мозку всі отримують вхідні дані паралельно і знаходяться лише на один синапс від спінального ноцицептивного нейрона із синапсами в таламусі або мигдалині. Дослідження пацієнтів із ураженням цих ділянок підтверджують, що обробка ноцицептивної афферентації та генерування відчуття болю здійснюється дуже розрізненим способом. Ураження SI, SII, ACC або острівцевої кори не здатні зняти відчуття

болю [26]. Більше того, навіть видалення цілої півкулі головного мозку не може скасувати відчуття болю, що виникає від подразника, протилежного відсутньої півкулі.

Таламус довгий час вважався ключовим ретранслятором для отримання та інтеграції спінальної ноцицептивної афферентації та проектування цієї інформації в коркові та підкіркові області мозку. Як і у випадку з організацією спинного мозку, нейроанатомія таламуса і його аферентів і еферентів досить велика. На жаль, використання суперечливої та видоспецифічної термінології та абсолютних або застарілих позначень, які отримані з непереконливих досліджень, викликає плутанину (Willis et al., 2002). Незважаючи на те, що описані структури різних видів можуть бути аналогами, а не гомологами, для ясності буде використано термінологію, яка зазвичай використовується для приматів, і будуть представлені основні ознаки. Ядра латеральної групи проектуються головним чином до первинної та вторинної соматосенсорної кори, важливі для сенсорно-дискримінаційних аспектів болю, і до префронтальної кори, області, критичної для афективно-когнітивної функції. Вентропостеролатеральні (VPL) ядра цієї групи часто називають первинним соматосенсорним реле. Задні ядра таламуса виступають до острівця та передньої частини поясної звивини головного мозку - ділянок мозку, залучених до афективно-когнітивних аспектів болю. Медіальні ядра таламуса проходять до передньої частини кори поясної звивини головного мозку та ділянок базальних гангліїв, які беруть участь у контролі уваги та моторики (Craig and Dostrovsky, 1999; Lenz et al., 2004). Згадані структури кори також мають складні схеми взаємозв'язку (Cavada and Goldman-Rakic, 1989a, 1989b; Neal et al., 1990) і зв'язку з таламусом, гіпоталамусом, лімбічним і базальними ядрами переднього мозку, включаючи «ревербераційні» контури між таламусом і корою головного мозку, що підсилює активацію кори головного мозку та таламуса шкідливими подразниками (Kuroda та ін., 2004; Нарікашвілі, 1976; Нотіас та ін., 1988), і можуть бути важливими при центральному болю та болю в кінцівках (Canavero, 1994).

Ноцицептивні аференти (нейрони третього порядку) до кортикальних і підкіркових областей виникають від ядер таламуса в латеральній, медіальній і задній групах. Таламус — це набагато більше, ніж проста релейна станція; специфічні ядра таламуса виконують різні та взаємодоповнюючі функціональні ролі, інтегруючи ноцицептивну інформацію для обробки в сенсорно-розрізнявальні (інтенсивність, тривалість, якість, розташування) та афективно-когнітивні (емоції, сприйняття, розпізнавання, навчання, увага, відновлення пам'яті, дії) аспекти болю (Крейг і Достровський, 1999; Шерман і Гіллері, 1996, 2002).

Оскільки існує кілька різних нейромедіаторних систем у висхідних і низхідних шляхах, існує кілька цілей, на які антиноцицептивні агенти можуть діяти, щоб порушити обробку ноцицептивної інформації. Через те, що обробка ноцицептивної інформації має багато локусів обробки стимулів у центральній нервовій системі на різних рівнях (центри спинного та головного мозку), існує велика проблема у лікуванні болю. При наявності значного пошкодження тканин дистрибутивна ноцицептивна система організму має властивості до чіткого та стійкого відтворення відчуття болю. Через те фармакотерапія болю має значні обмеження: використовуючи лише один препарат, ми діємо на одну конкретну патофізіологічну ланку виникнення болю, а інші лишаються інтактними. Ефективність зазначеного підходу є мінімальною, що лімітує його використання. Тільки вплив на множинні ланки у ноцицептивній системі є ключовою концепцією, яка лежить в основі ідеї мультимодальної стратегії для ноцицептивного контролю, а отже, мультимодальної загальної анестезії.

1.3 Різні методики анестезіологічного забезпечення: загальна анестезія, регіонарні методики, комбінована анестезія.

Загальна анестезія (ЗА) - передбачає повну втрату свідомості за допомогою внутрішньовенних або інгаляційних анестетиків. Зазвичай використовується для лапароскопічної та абдомінальної гістеректомії. Цей метод анестезії дозволяє забезпечити надійний контроль дихальних шляхів.

Проте має численні недоліки, наприклад ЗА пов'язана із вищою частотою післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ), підвищеним ризиком післяопераційних респіраторних ускладнень та потенційно більш тривалим відновлення порівняно з регіональними методами.

Мета-аналіз Janda et al. (2012) виявили, що ЗА часто використовується при гістеректомії, особливо для абдомінальних і лапароскопічних доступів, але пов'язана з більш повільним післяопераційним відновленням порівняно з регіональною анестезією [27].

Дослідження вказують на вищі показники споживання опіоїдів і больового синдрому у пацієток, які перенесли гістеректомію лише за допомогою ЗА, порівняно з тими, хто отримував регіональні або комбіновані методи [28].

Регіонарна анестезія (РА) - регіонарна анестезія включає спінальну, епідуральну або комбіновану спінально-епідуральну методику. Дозволяє заблокувати надходження нервових імпульсів від ноцицепторів операційної рани то центральних та периферичних відділів ЦНС, забезпечуючи інтраопераційне та післяопераційне знеболення. Використання нейроаксіальних методик дозволяє зменшити використання опіоїдів і пов'язані з ними побічні ефекти, такі як нудота та закреп; сприяє ранньому відновленню та мобілізації, а також знижує ризик тромбоемболічних ускладнень за рахунок поліпшення периферичного кровотоку. Серед недоліків можна зазначити ризик розвитку гіпотензії та брадикардії, а також можливість розвитку постпункційного головного болю.

Систематичний огляд 2020 року Goepfert et al. виявили, що регіонарна анестезія значно знижує оцінку післяопераційного болю та потребу в опіоїдах порівняно з ЗА [29].

У протоколах покращеного відновлення після операції (ERAS) регіонарна анестезія є ключовим компонентом для покращення результатів у пацієнок із доброякісною та онкологічною гістеректомією [30].

Комбінована анестезія (ЗА + РА) - поєднання регіонарних методик і загального наркозу, щоб використовувати переваги обох та мінімізувати їх недоліки. Комбінація методик призводить до підвищення стабільності гемодинаміки під час операції, чудового контролю післяопераційного болю, а також зменшення частоти побічних реакцій, таких як PONV. Серед недоліків визначається потребує у додаткового часу для проведення регіонального блоку, а також персонал має володіти обома методиками анестезіологічного забезпечення.

Мета-аналіз 2021 року Wang et al. виявили, що комбінована спинномозкова та загальна анестезія при абдомінальній гістеректомії зменшує інтраопераційні коливання гемодинаміки та оцінку післяопераційного болю порівняно з лише ЗА [31].

Рандомізоване контрольоване дослідження Кауа et al. (2022) повідомили про покращення післяопераційної аналгезії та зменшення споживання опіоїдів у пацієнтів, які отримували комбіновану анестезію, порівняно з лише загальною анестезією [32].

При огляді порівняння різних методик анестезіологічного забезпечення отримані такі дані:

Регіонарний і комбінований підходи забезпечують кращий контроль післяопераційного болю порівняно з монотерапією ЗА [33]. Показано, що інтратекальний морфін або бупівакаїн під час регіонарної анестезії подовжує післяопераційну аналгезію.

Пацієнти, які отримують регіонарну або комбіновану анестезію, швидше одужують і мобілізуються порівняно з тими, хто проходить ЗА [34].

ЗА асоціюється з вищою частотою ПОНБ та пригніченням дихання [35]. Регіонарна анестезія несе ризик гіпотензії та рідкісних ускладнень, таких як головний біль після пункції дуральної мозкової оболонки.

Дослідження Desai et al. (2019) виявили вищі показники задоволеності пацієнтів у тих, хто отримував регіонарну або комбіновану анестезію, порівняно з лише ЗА, завдяки покращенню знеболення та меншій кількості побічних ефектів [36].

При пошуку альтернативних методів знеболення науковці розробили методику застосування опіоїдних аналгетиків інтратекально.

Інтратекальні опіоїди зробили революцію в лікуванні болю в періопераційному та хронічному болях, забезпечивши цілеспрямовану аналгезію з мінімальними системними побічними ефектами. Введені безпосередньо в спинномозкову рідину, ці препарати діють на опіоїдні рецептори в спинному мозку, пропонуючи ефективне полегшення болю при менших дозах, ніж системне введення.

Їх механізм дії засновано на тому, що інтратекальні опіоїди зв'язуються з опіоїдними рецепторами в дорсальному розі спинного мозку, зокрема в желатинозній субстанції, пригнічуючи передачу ноцицептивних сигналів. Цей центральний механізм забезпечує глибоку аналгезію без значного впливу на моторні чи симпатичні функції.

Для введення у субарахноїдальний простір застосовують: Морфін, Фентаніл і суфентаніл, Гідроморфон

Інтратекальні опіоїди широко використовуються при хірургічних втручаннях, що вимагають регіонарної анестезії, або як частина стратегій мультимодальної аналгезії. На сучасному етапі інтратекальні опіоїди прописані у міжнародних гайдлайнах при проведенні таких оперативних втручаннях:

Кесарів розтин: інтратекальний морфін є золотим стандартом для знеболювання після кесаревого розтину через його тривалість (18–24 години) і ефект збереження опіоїдів [37];

Ортопедичні операції: у поєднанні з місцевими анестетиками інтратекальні опіоїди покращують контроль болю при повній заміні суглоба [38];

Гінекологічні процедури: зазвичай використовуються при гістеректомії для покращення післяопераційного лікування болю та зниження системної потреби в опіоїдах [39];

Також, використання інтратекальних опіоїдів має перспективу у лікуванні хронічного болю - інтратекальні помпи забезпечують безперервне введення опіоїдів пацієнтам із нестерпним болем, спричиненим такими захворюваннями, як рак, синдром невдалої операції на спині або комплексний регіональний больовий синдром.

Щодо ефективності інтратекальних опіоїдів, інтратекальні опіоїди забезпечують кращу аналгезію порівняно із системним введенням завдяки їх цілеспрямованій дії. Мета-аналіз Wu et al. (2021) виявили, що інтратекальний морфін суттєво знижує показники болю в перші 24 години після операції порівняно з внутрішньовенними опіоїдами [40].

Наступною перевагою інтратекальних опіоїдів є те, що вони зменшують потребу в системних опіоїдах, тим самим мінімізуючи побічні ефекти, такі як нудота, блювання та пригнічення дихання [41].

Дослідження показують вищі показники задоволеності пацієнтів інтратекальними опіоїдами завдяки кращому контролю болю та меншій кількості системних побічних ефектів [42].

Незважаючи на свою ефективність, інтратекальні опіоїди мають потенційні ризики, якими слід ретельно керувати:

Серед найбільш поширених побічних ефектів інтратекальних опіоїдів за даними літератури виділяють: свербіж: частий і набридливий побічний ефект, який купується антигістамінними препаратами або налоксоном; нудота та блювота: зменшуються шляхом використання менших доз або поєднання з протиблювотними засобами; затримка сечі: може вимагати тимчасової катетеризації.

Серйозні ускладнення включають у себе: пригнічення дихання: побічний ефект, який викликає найбільше занепокоєння, особливо з опіоїдами тривалої дії, такими як морфін. Важливим є ретельний моніторинг протягом 24 годин після введення [43]. Нейротоксичність: рідко, але можливо при багаторазовому інтратекальному застосуванні опіоїдів, особливо у складах, що містять консерванти. А також довгострокове інтратекальне застосування опіоїдів може призвести до толерантності, що вимагає підвищення дози.

Вибір дози: дані свідчать, що необхідно використовувати менші дози (наприклад, 100–200 мкг для інтратекального морфіну), це дозволяє мінімізувати побічні ефекти, зберігаючи знеболювальну ефективність [44].

Також існують докази, що інтратекальні опіоїди необхідно використовувати в рамках концепції ММА - поєднання інтратекальних опіоїдів з місцевими анестетиками, НПЗЗ або ад'ювантами (наприклад, дексметомідіном або клонідином) посилює аналгезію та знижує потребу в опіоїдах [45].

На сучасному етапі на стадії розробки та клінічних випробувань знаходяться ліпосомальні препарати - композиції ліпосомального бупівакаїну та морфіну, що вивчаються для тривалої аналгезії з меншою кількістю побічних ефектів [46].

Інтратекальні опіоїди є наріжним каменем ефективного лікування болю як у періопераційному, так і в умовах хронічного болю. Вони пропонують значні переваги, включаючи цілеспрямоване знеболення, опіоїд-лімітуючий ефект.

Однак їх використання вимагає ретельного відбору пацієнтів, дозування та моніторингу, щоб зменшити такі ризики, як пригнічення дихання та свербіж. Нові технології та дослідження персоналізованої медицини є перспективними для подальшого підвищення безпеки та ефективності інтратекальної опіоїдної терапії.

За даними літератури використання різних методів анестезії пов'язане з різноманітними довгостроковими наслідками:

Загальна анестезія (ЗА): післяопераційна когнітивна дисфункція (POCD) була пов'язана із загальною анестезією, особливо у літніх людей. Когортне дослідження Evered et al. (2021) виявили, що ЗА була пов'язана із вищими показниками стійкого когнітивного зниження через рік після операції, особливо у пацієнтів старше 65 років [47]. Дослідження показали, що сама по собі ЗА може збільшити ризик розвитку хронічного післяопераційного болю (CPSP). Систематичний огляд Fletcher et al. (2020) припустили, що неадекватний періопераційний контроль болю при ЗА може сприяти CPSP [48]. Докази щодо ролі ЗА у рецидиві раку неоднозначні. Деякі ретроспективні дослідження показують, що ЗА може тимчасово пригнічувати імунну функцію, потенційно впливаючи на частоту рецидивів пухлини [49].

Регіонарна анестезія (РА): було показано, що регіональна анестезія знижує частоту CPSP. Мета-аналіз, проведений Andreae та Andreae (2019), виявив, що епідуральна аналгезія значно зменшує тривалий біль під час абдомінальних і торакальних операцій [50]. РА пов'язана із швидшою реабілітацією та кращими функціональними результатами при ортопедичних операціях. Наприклад, пацієнти з тотальним ендопротезуванням колінного суглоба, які отримували спинномозкову анестезію, повідомили про покращення рухливості через шість місяців порівняно з тими, хто отримував ЗА [51]. Хоча й рідко, можуть виникати віддалені ускладнення, такі як пошкодження нервів або епідуральна гематома, особливо у пацієнтів із коагулопатією або існуючими захворюваннями хребта [52]. Деякі дослідження показують, що ревматоїдний

артрит може знизити частоту рецидивів раку за рахунок зменшення періопераційного використання опіоїдів і збереження імунної функції. Ретроспективний аналіз Cummings et al. (2020) повідомили про 10% зниження частоти рецидивів серед пацієнтів з колоректальним раком, які отримували РА [53].

Комбінована анестезія (ЗА + РА): комбіновані підходи значно зменшують тривале вживання опіоїдів і CPSP порівняно з лише ЗА. Дослідження Helander et al. (2019) підкреслили кращий контроль болю та меншу опіоїдну залежність через рік у пацієнтів, які отримували комбіновану анестезію під час великих абдомінальних операцій [54]. Комбінована анестезія сприяє тривалому функціональному відновленню в групах високого ризику. Наприклад, під час операцій з перелому стегна пацієнти, які отримували як регіонарні методи знеболення, так і ЗА, продемонстрували кращі показники рухливості через шість місяців [55]. Проспективне дослідження Liu et al. (2021) виявили, що комбінована анестезія покращує показники фізичного та психічного здоров'я через рік після операції порівняно з лише ЗА [56].

Проте існуючі дослідження мають прогалини та вимагають проведення нових, більш досконалих та масштабних. Існуючі дослідження значно відрізняються за методологією, популяціями пацієнтів і хірургічними процедурами, що обмежує прямі порівняння. У багатьох дослідженнях не вистачає подальшого спостереження понад рік, що ускладнює оцінку таких результатів, як виживання, пізні когнітивні ефекти та хронічний біль. Потрібні дослідження для оцінки результатів у вразливих групах населення, таких як ті, хто вже має когнітивні порушення, хронічний біль або рак.

1.4 Наслідки для безпеки пацієнтів, післяопераційного відновлення та якості надання медичної допомоги.

Безпека пацієнта під час анестезії є найголовнішою умовою.

Періопераційна смертність і захворюваність: досягнення в моніторингу та безпеці ліків дозволили знизити смертність, пов'язану з анестезією, до 1 на 100 000 анестезій в умовах із високим рівнем ресурсів [57].

Проте в умовах обмежених ресурсів ризик залишається вищим через обмежений доступ до навченого персоналу та передових технологій [58].

Серед ускладнень анестезії можна виділити: проблеми в протекції дихальних шляхів є основною причиною побічних ефектів, пов'язаних з анестезією. Докази свідчать про те, що правильна передопераційна оцінка, відеоларингоскопія та навчання протоколам менеджменту складних дихальних шляхів зменшують ускладнення [59].

Гемодинамічна нестабільність: артеріальна гіпотензія та брадикардія часто спостерігаються під час спінальної анестезії, особливо у літніх людей. Періопераційне введення рідини та вазоактивні препарати відіграють ключову роль у зниженні цих ризиків [60].

Післяопераційна респіраторна депресія: загальна анестезія, особливо з опіоїдами, підвищує ризик пригнічення дихання. Протоколи моніторингу, такі як капнографія під час відновлення, значно підвищують безпеку пацієнтів [61].

Систематичний огляд Staender et al. (2020) виявили, що 50–70% ускладнень, пов'язаних з анестезією, можна віднести до людських помилок, підкреслюючи важливість симуляційного навчання та чек-поінтів. [62].

Час відновлення за типом анестезії: Регіонарна анестезія пов'язана з швидшим відновленням порівняно із загальною анестезією. Мета-аналіз Popping et al. (2021) продемонстрували коротший час до активізації та зменшення післяопераційної нудоти та блювання (PONV) за допомогою регіональних методів [63].

Протоколи покращеного відновлення після операції (ERAS): Рекомендації Enhanced recovery after surgery (ERAS) рекомендують застосовувати

мультимодальні підходи загальної анестезії у комбінації з регіонарну анестезію для пришвидшення активізації, скорочення часу перебування у стаціонарі та більш швидкого відновлення до звичного ритму життя [64].

Анестезіологія динамічно розвивається, тому пошуки найбільш оптимальних для пацієнтів методів не зупиняються. На сучасному етапі розробляються:

Персоналізована анестезія - майбутні стратегії включають адаптацію планів анестезії до індивідуальних профілів ризику за допомогою прогнозних алгоритмів і фармакогеномного тестування;

Інновації в моніторингу - покращені інструменти інтраопераційного моніторингу, такі як монітори глибини анестезії, можуть зменшити ризик ускладнень і покращити результати;

Глобальні ініціативи охорони здоров'я - розширення доступу до безпечної анестезії в умовах обмежених ресурсів залишається пріоритетом для покращення глобальних хірургічних результатів. Всесвітня федерація товариств анестезіологів (WFSA) наголошує на підготовці та розподілі ресурсів у регіонах з недостатнім обслуговуванням [65].

Якість медичного догляду є важливою складовою, завдяки чому формується загальна задоволеність пацієнта.

Задоволеність пацієнтів є важливим показником якості в сучасній охороні здоров'я. Дослідження показують, що ефективне лікування болю та мінімальні побічні ефекти, досягнуті за допомогою регіонарної або комбінованої анестезії, корелюють з вищими показниками задоволеності [66].

Використання ММА - поєднання місцевих анестетиків, неопіїдних анальгетиків і мінімального використання опіїдів посилює полегшення болю та зменшує ускладнення, відповідаючи стандартам високої якості лікування [67].

Різниця в анестезіологічній допомозі очевидна між установами з високим і низьким рівнем ресурсів. Покращення доступу до кваліфікованих постачальників та основних ліків має вирішальне значення для забезпечення оптимального догляду.

Для пацієток, яким проводять гістеректомію, вибір анестезії суттєво впливає на результати хірургічного втручання, швидкість відновлення та загальне задоволення. Зазвичай використовується загальна анестезія, особливо для лапароскопічних і складних абдомінальних процедур, але це може призвести до довшого відновлення та більшого ризику побічних ефектів. Регіонарна анестезія є чудовим варіантом для відкритої або вагінальної гістеректомії, пропонуючи швидше одужання, зменшене використання опіоїдів і чудовий контроль болю. Комбінована анестезія, яка поєднує в собі переваги ЗА та РА, забезпечує оптимальні результати великих операцій, збалансовуючи безпеку, відновлення та комфорт пацієнта.

Пацієнтки та медичні працівники повинні працювати разом, щоб вибрати найбільш прийнятний метод анестезії, враховуючи тип гістеректомії, стан здоров'я пацієнтки та особисті переваги. Включення регіональних або комбінованих методів у протоколи покращеного відновлення після хірургічного втручання (ERAS) додатково покращує відновлення та покращує якість догляду.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Задля отримання достовірних відповідей на поставлені питання дизайн та програму дисертаційного дослідження розроблено у відповідності до поставлених мети і завдань, з урахуванням об'єкту та предмету дослідження [68].

За дизайном дослідження відноситься до експериментальних клінічних контрольованих досліджень, за часом збору даних до проспективних. Рандомізацією забезпечувався випадковий розподіл хворих в основні дослідні та контрольну групи, що дало можливість зрівняти вплив всіх сторонніх факторів та отримати достовірні данні у статистично достовірно рівноцінних групах.

Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалася типологічними властивостями вибірки (хворі, яким проводилась тотальна абдомінальна гістеректомія з приводу гінекологічних захворювань) та розрахунком необхідної кількості спостережень ($n > 90$).

Дослідження проводилось у три послідовних етапи (рис. 2.1). На першому етапі проводився теоретичний аналіз наукових розробок, визначення методик, що є найбільш вживаними та раціональними у світовій медичній практиці, відбиралися компоненти анестезії, дослідження впливу яких проводилося на 2-му етапі комплексного обстеження та анестезіологічного супроводу залучених до дослідження хворих. Пацієнти розбивалися на групи у відповідності із застосованими складниками анестезіологічного забезпечення проводимого втручання.

На 2-му етапі дослідження проводилось хірургічне лікування в обсязі: Лапаротомія. Тотальна гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією. Дренування черевної порожнини. Проводилося

комплексне обстеження хворих.

На 3-му етапі дослідження проводився порівняльний статистичний аналіз та осмислення результатів лабораторних, імунологічних досліджень, оцінки пацієнтами післяопераційного болю за допомогою ВАШ та відбувався вибір на основі отриманих результатів найбільш ефективного підходу до анестезіологічного забезпечення хворих при тотальній абдомінальній гістеректомії і оцінка результативності запропонованої схеми з використанням додаткових компонентів знеболення. Заключним етапом формулювалися висновки та робилися практичні рекомендації.



Рис. 2.1 - Дизайн дослідження

2.1 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження

Дослідження проведено із залученням 91 хворої, у якої основне гінекологічне захворювання потребувало радикального хірургічного лікування - проведення тотальної абдомінальної гістеректомії. Дослідження проводилось на базі Центра консервативної та оперативної гінекології Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова протягом 2023 – 2024 рр.

До критеріїв включення пацієнтів у дослідження належали: наявність верифікованого основного гінекологічного захворювання, яке потребувало проведення тотальної абдомінальної гістеректомії (міома матки, рецидивуюча гіперплазія ендометрія без атипії та ін.), показники стандартних клінічних методів обстеження в межах допустимої норми для проведення радикального лікування, вік старший за 35 років та підписана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: наявність екстрагенітальної патології, при якій гістеректомія є додатковим етапом операції, а не єдиною її складовою, встановлена онкологічна патологія; декомпенсована супутня патологія; неконтрольована артеріальна гіпертензія, демієлінізуючі захворювання нервової системи, периферичні нейропатії; встановлені психо-емоційні розлади; масивна інтраопераційна крововтрата.

Проведення дослідження ґрунтувалося на біоетичних принципах. Усі обстежені були включені до дослідження після надання особистої проінформованої письмової згоди після того, як їм повідомлялося про мету, завдання, методики та очікувану користь роботи.

Дослідження проведено у відповідності з вимогами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) та з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та інших міжнародних і національних документів щодо біоетичних принципів наукових досліджень. Проведення дослідження погоджено з Комісією з питань біомедичної

етики ДДМУ.

У дослідження було включено 91 жінку у віці від 35-ти до 78-ти років (табл. 2.1). В структурі патології, яка привела до оперативного лікування, превалюючим показом до інтервенції була симптомна лейоміома тіла матки – 91 жінка (100%). З 91 жінки, хворої на лейміому тіла матки, поєдна форма з аденоміозом зустрічалась у 33 жінок (36,3%), у 25 жінок (27,5%) була діагностована гіперплазія ендометрія, ще у 16 (17,6%) жінок були однобічні кісти яєчників, тоді як у 11 жінок (12,1%) виявлялись двобічні кісти яєчників (рис. 2.2).

Таблиця 2.1

Загальні вікові характеристики обстежених хворих

Характеристики	Усі обстежені	Група I	Група II	Група III	Група IV	<i>p</i>
Загальна кількість, <i>n</i> (%)	91 (100,0)	25 (27,5)	28 (30,7)	19 (20,9)	19 (20,9)	-
<i>Вік, n (%)</i>						
до 55 років	64 (70,3)	15 (60,0)	21 (75,0)	14 (73,7)	14 (73,7)	0,492
від 55 до 65 років	16 (17,6)	8 (32,0)	3 (10,7)	2 (10,5)	3 (15,8)	
старше 65 років	11 (12,1)	2 (8,0)	4 (14,3)	3 (15,8)	2 (10,5)	
Середній вік, <i>M</i> (SD)	51,9 (9,85)	53,1 (9,2)	51,1 (9,7)	51,0 (11,6)	52,3 (8,9)	0,217*
Середня вага, <i>M</i> (SD)	80,95 (17,55)	78,3 (12,9)	75,7 (16,4)	83,0 (20,8)	87,0 (20,2)	0,486*
<i>Тривалість оперативного втручання, n (%)</i>						
до 2-х годин	56 (61,5)	13 (52,0)	23 (82,1)	10 (52,6)	10 (52,6)	0,218
більше 2-х годин	35 (38,5)	12 (48,0)	5 (17,9)	9 (47,4)	9 (47,4)	
Середня тривалість операції (хвилин), <i>M</i> (SD)	111,8 (24,9)	111,0 (17,2)	101,3 (27,8)	114,5 (24,2)	121,1 (28,1)	0,396*

Примітки. *p* – розбіжності між групами за критерієм χ^2 , Пірсона;
*p** – розбіжності між групами за
однофакторним дисперсійним аналізом
ANOVA

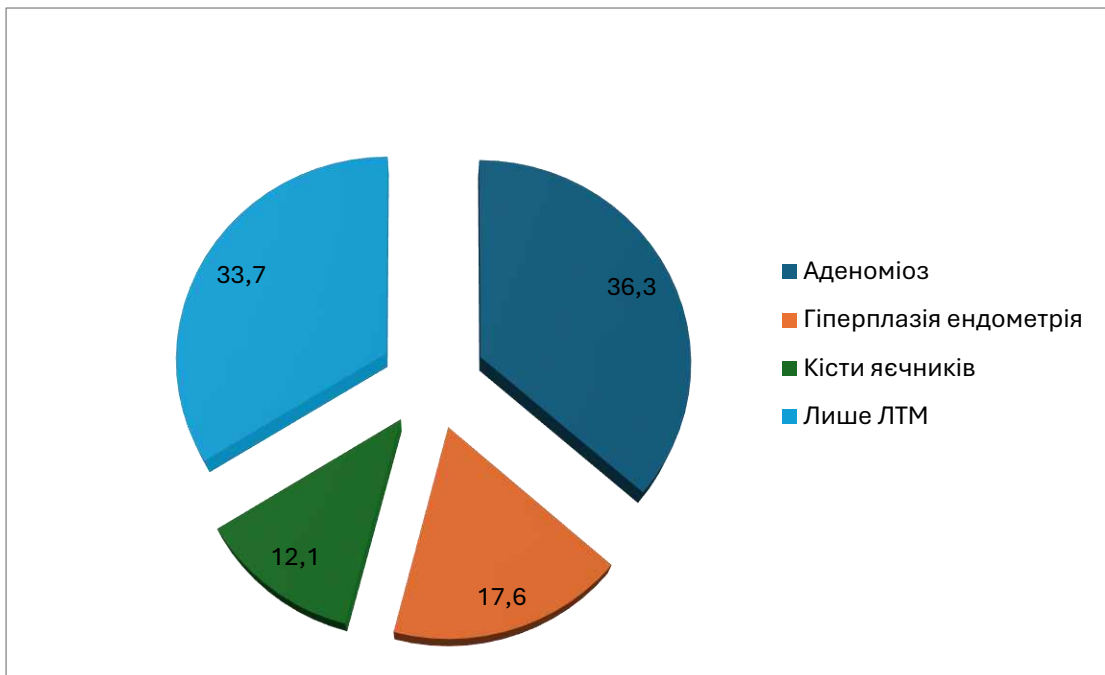


Рисунок 2.2 – Структура супутньої гінекологічної патології у обстежених хворих

Пацієнтів нерівномірно випадковим чином було розподілено на 4 групи дослідження (n=25, n=28, n=19, n=19 відповідно), в яких були застосовані різні варіанти анестезіологічного забезпечення, які входять до моделі мультимодальної анестезії:

- I група група контролю (n=25) – отримували інгаляційну анестезію (севофлюран + фентаніл) з штучною вентиляцією легень;
- II група, група порівняння (n=28) – додатково до інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з штучною вентиляцією легень перед індукцією встановлювався епідуральний катетер, перед початком оперативного втручання та наприкінці оперативного втручання (на етапі ушивання шкіри) вводився Бупівакаїн 0,25%-10,0 в ЕП (сумарно 20 мл);
- III група, група порівняння (n=19) – додатково до інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з штучною вентиляцією легень перед індукцією інтратекально вводився розчин морфіну в дозі 100 мкг;
- IV група, група порівняння (n=19) – додатково до інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з штучною вентиляцією легень перед індукцією встановлювався як епідуральний катетер з введенням

бупівакаїну 0,25% - 10,0 (сумарно 20 мл), так і інтратекально вводився морфін 100 мкг.

Вік хворих, включених до дослідження, складав у середньому 51,9 (95 % ДІ 44,0 – 59,1) років без статистично значущих розбіжностей ($p=0,217$) між групами порівняння (рис. 2.3).

Більшість з всіх обстежених загалом складали особи у віці до 55 років; коливання у віковій структурі не носили статистично значущого характеру ($p=0,492$). Загалом, серед усіх обстежених левову частку (70,3 %) складали саме особи до 55 років, тоді як пацієнтів, котрим від 55 до 65 років та більше 65 років, склало 17,6 та 12,1% відповідно.

Отже, вікові характеристики обстеженої вибірки хворих повністю відповідають епідеміологічним та статистичним особливостям досліджуваного оперативного втручання – тотальної абдомінальної гістеректомії.

Вага хворих, яким проводилася тотальна гістеректомія коливалася від 47 до 155 кілограмів і складала в середньому 80,95 (95 % ДІ 67,0 – 85,4) кг без статистично значущих розбіжностей ($p=0,396$) між групами порівняння (рис. 2.3).

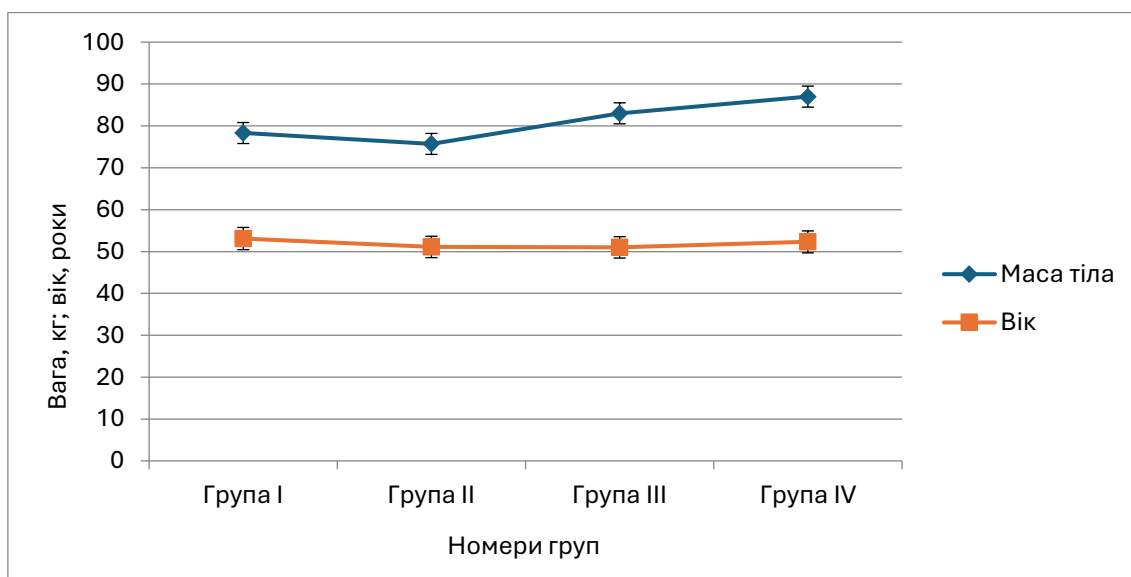


Рис. 2.3 - Середній (М (SD), 95% ДІ) вік (років) та вага (кг) обстежених хворих у групах дослідження.

Суттєвих розбіжностей між групами за тривалістю оперативного втручання, яке коливалося від 70 до 170 хвилин, що у середньому склало 111,8 (95 % ДІ 90,6 - 120,3) хвилин при використанні різних підходів анестезіологічного забезпечення виявлено не було ($p>0,05$). У більшості випадків (61,5 %) серед усіх обстежених оперативне втручання тривало до 2-х годин (рис. 2.3).

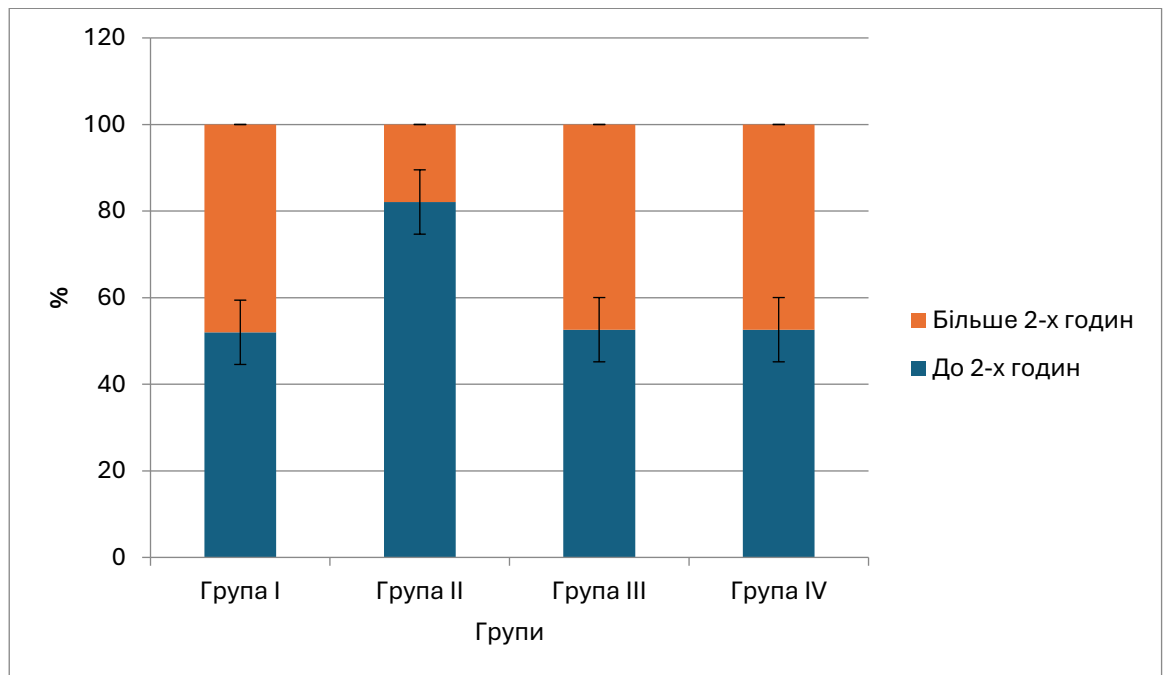


Рис. 2.3 - Структура розподілу за тривалістю тотальної абдомінальної гістеректомії у групах обстежених хворих (у %)

Хоча майже в усіх, крім II групи (17,9%), кількість операцій до двох, та більше двох годин була приблизно рівною, прослідковується загальний тренд, в якому середня тривалість операцій все ж менше 120 хв, що дозволяє порівнювати всі групи як статистично невідмінні ($p=0,218$).

Отже, проведене співставлення груп між собою показало, що вони суттєво не відрізняються між собою за віком, вагою та тривалістю оперативного втручання ($p>0,05$). Це підтверджує їх співставність за загальними характеристиками і дозволяє коректно порівнювати за іншими параметрами та інтерпретувати результати співставлення як

статистично достовірні.

2.2 Характеристика анестезіологічного забезпечення

Всім хворим для премедикації за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин діазепаму 2 мл, внутрішньовенно розчин ацетамінофену 1000 мг, ондансетрон 8 мг, дексаметозон 8 мг.

Під час хірургічного втручання анестезіологічне забезпечення у всіх пацієнтів проводилось в об'ємі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл + ШВЛ): Для премедикації за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин діазепаму 2 мл, внутрішньовенно розчин ацетамінофену 1000 мг, ондансетрон 8 мг, дексаметозон 8 мг. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 1-1,5 мкг/кг, релаксація – сукцинілхолін 1-1,5 мг/кг болюсно, після чого проводилась інтубація трахеї. ШВЛ проводилось у режимі управління за об'ємом киснево-повітряною сумішшю з підтриманням нормовентиляції з цільовим рівнем парціального тиску вуглекислого газу на вдиху 32-35 мм. рт. ст. Основна анестезія: Інгаляція севофлюрана з цільовим значенням МАК 0,7-0,8 та болюсне введення фентанілу (50-100 мкг). Релаксація - атракуріум бромід у рекомендованих дозах.

В залежності від варіанту інтраопераційного знеболення пацієнтки були розподілені на чотири групи:

1. У хворих I групи проводилась вище наведена схема інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ;

2. У хворих II групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією виконувалась пункція та катетеризація епідурального простору за стандартною методикою та введення бупівакаїну 0,25% - 10 мл та здійснювалось повторне введення препарату за 10 хв до кінця операції;

3. У хворих III групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран +

фентаніл) з ШВЛ перед індукцією проводилась пункція субарахноїдального простору з наступним введенням морфіну 100 мкг інтратекально;

4. У хворих IV групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією проводилась пункція субарахноїдального простору з наступним введенням морфіну 100 мкг інтратекально та встановлювався епідуральний катетер за стандартною методикою. На початку операції та на етапі ушивання шкіри в ЕП вводився бупівакаїн 0,25% - 10 мл.

Інтратекальне введення морфіну проводилося з урахуванням його потенційних переваг в контексті знеболювального ефекту та ефекту зменшення споживання опіоїдів у постопераційному періоді.

Після пробудження всі хворі переводилися до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з ліжками для жінок. Всім хворим планово призначалось післяопераційне знеболення за схемою: декскетопрофен 50 мг в/в кожні 8 годин, інфузія ацетаминофену 1000 мг в/в крапельно кожні 8 годин, якщо біль за шкалою ВАШ перевищував 5 балів, вводився розчин морфіну 1% - 1 мл внутрішньом'язово. У пацієнтів II та IV групи додаткове знеболення у післяопераційному періоді виконувалось завдяки болюсним введенням в ЕП бупівакаїну 0,25% - 10 мл, якщо біль за шкалою ВАШ перевищував 5 балів, вводився розчин морфіну 1% - 1 мл внутрішньом'язово. Післяопераційна нудота та блювання купувались болюсним введенням ондансетрону 8 мг в/в.

Суттєвих розбіжностей між групами за використаними додатковими компонентами знеболювання не спостерігалось ($p > 0,05$), крім використання сефовлюрану у II групі, яке статистично значно менше, в порівнянні з іншими ($p = 0,009$)

При цьому розбіжностей між групами щодо витрат пропофолу не спостерігалось, так як він використовувався лише для індукції анестезії. Найбільші витрати фентанілу спостерігалися у I групі, але вони співставні

до них витрати були у інших групах (p=0,867).

Використання опіоїдів під час оперативного втручання було приблизно однаковим у всіх групах без статистичної різниці, тоді як потреба у післяопераційному використанні опіоїдів значно різнилась і достовірно менша у групах порівняння (p=0,004) та представлено на рисунку 2.4.

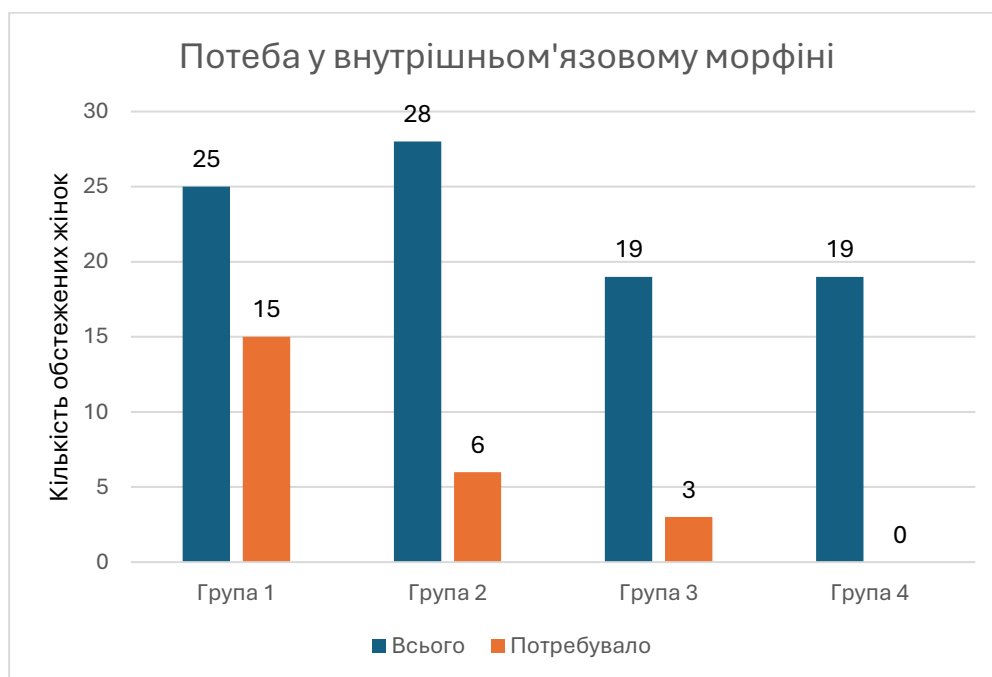


Рисунок 2.4 - Потреба у внутрішньом'язовому введенні морфіну у післяопераційному періоді

2.3 Методи дослідження

2.3.1 Загальноклінічні та лабораторні методи

Усім хворим, включеним до дослідження, проводилося стандартне обстеження згідно протоколу надання медичної допомоги, затвердженому Наказом МОЗ України №147 від 28.01.2023 р.

Стан усіх пацієнтів відповідав II-III класу за шкалою ASA. Усі пацієнти були обстежені в повному обсязі у передопераційному періоді. За день до хірургічного втручання всі пацієнти були консультовані анестезіологом. Уся інформація, що збиралася в процесі обстеження пацієнтів заносилася до спеціально розробленої карти спостереження за

пацієнтом (Додаток В).

Перелік загальноклінічних методів дослідження включав: вивчення скарг, збір анамнезу захворювання; фізикальне обстеження; загальний та біохімічний аналіз крові, цукор крові, коагулограму, загальний аналіз сечі; аналіз крові на вірус імунодефіциту людини, сифіліс, вірусний гепатит; визначення групи крові та резус фактору; інструментальні методи дослідження – рентгенографію органів грудної порожнини, електрокардіографію та інші.

Інтраопераційно проводили моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем: неінвазивний систолічний артеріальний тиск (середній – САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС). Для вимірювання САТ, ЧСС та SpO₂ використовували монітор пацієнта MEDIANA PATIENT MONITOR M50

Параметри серцево-судинної та дихальної систем фіксувались на 7 етапах оперативного втручання: до початку втручання(1), розріз шкіри (2 етап), лапаротомія(3), деваскуляризація матки (4), екстирпація матки (5), перітонізація (6), ушивання шкіри (7).

Лабораторні дослідження проводилися за добу до втручання, після пробудження, на 1-шу, 3-тю та 7-му добу після проведеного оперативного втручання. У якості маркерів запалення використовувалася лейкоформула, рівні кортизолу [69], прокальцитоніну [70] та С-реактивного протеїну [71]. Їх вміст досліджувався у клініко-діагностичній лабораторії КП Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова, яка працює за стандартом ISO 15189; використовувався метод імуноферментного аналізу (аналізатор StatFax 2100, виробництва США) з використанням реагентів ТОВ «Вектор-Бест-Україна».

2.3.2 Технологія BIS та ANI

Контроль глибини анестезії проводився за моніторингом біспектрального індексу BIS монітором Covidien Vista [72].

Інтраопераційний контроль болю проводився на основі змін індексу аналгезії та ноцицепції ANI. У разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу ANI [73] вводилися наркотичні анальгетики, у вигляді розчину фентанілу 50-100 мкг.

Індекс біспектральної активності (BIS) є показником, що забезпечує безпосереднє вимірювання ступеня загальної анестезії мозку шляхом постійного моніторингу електроенцефалограми (ЕЕГ). Він сприяє уникненню недостатнього або надмірного рівня анестезії у пацієнта та дозволяє анестезіологу більш обгрунтовано контролювати глибину анестезії в реальному часі. Ефективність використання BIS під час анестезії підтверджена численними дослідженнями [74].

Перед індукцією анестезії пацієнту фіксують сенсори на лобі для реєстрації електроенцефалографії (ЕЕГ). Після відновлення свідомості та екстубації ці сенсори знімають.

Значення BIS варіюються від 0 до 100 умовних одиниць, де 0 відповідає відсутності активності мозку, а 100 — стан повного пробудження. Діапазон в межах 40–60 умовних одиниць вважається оптимальним для адекватної загальної анестезії під час операції. Значення менше 40 ум. од. вказують на глибокий гіпнотичний стан, від 60 до 80 ум. од. – на легку, помірну седацію. Оптимальним діапазоном значень BIS під час операції загальної анестезії вважається 40-60 ум. од. [75, 76, 77].

Рівень аналгезії під час хірургічного втручання оцінювали з використанням індексу аналгезії та ноцицепції (Analgesia Nociception Index, ANI) монітором «A.N.I.» (Metro Doloris, Франція). Індекс ANI обчислюється за допомогою вдосконаленого алгоритму машинного аналізу електрокардіограми і може знаходитися в діапазоні від 0 до 100 ум. од.

Наявні докази, що індекс ANI зменшується при впливі ноцицептивних стимулів і виявляє більшу чутливість, ніж показники гемодинаміки [78, 79, 80]. Значення індексу ANI під час відновлення свідомості після анестезії

корелює з інтенсивністю болю, виміряною згідно з суб'єктивними шкалами. Рівень індексу менше 50 % має чутливість 86 % та специфічність 86 % для визначення інтенсивності болю (більше 30 мм на ВАШ) [81].

Перед індукцією в анестезію на грудну клітину пацієнта встановлювали сенсори для реєстрації ANI індексу. Цільовим рівнем ANI протягом хірургічного втручання були межі від 50 до 70 ум. од. Після пробудження та екстубації пацієнта сенсор видаляли.

Бали ANI оцінювалися наступним чином: 0 – 30 ум. од. сильний біль, 30 – 50 ум. од. помірний біль, 50 – 70 ум. од. комфортний стан і 70 – 100 ум. од. відсутність болю та відсутність потреби в будь-якому анальгетику.

ANI та BIS не конкурують [82], а доповнюють один одного. В той час як BIS зосереджується на рівні свідомості пацієнта, ANI націлений на баланс між сигналами болю та їх зменшенням. У поєднанні вони дають повний контроль стану пацієнта під анестезією, що дозволяє збалансувати аналгезію та седацію:

ANI забезпечує достатнє лікування болю без надмірної залежності від опіоїдів, BIS гарантує, що пацієнт залишатиметься без свідомості під час операції.

Вони дозволяють це робити у режимі реального часу. Постійний зворотний зв'язок дозволяє точно дозувати анестетики та знеболюючі препарати, що зменшує ризик ускладнень, таких як гіпотензія (через надлишок анестетика) або проривний біль (через недостатнє знеболення).

Все це дозволяє покращити результати та загальне задоволення від проведеної анестезії: Зводить до мінімуму побічні ефекти надмірного прийому ліків, підвищує безпеку та комфорт пацієнта під час та після операції.

Дані BIS та ANI фіксувались на 7 етапах оперативного втручання: до початку втручання(1), розріз шкіри (2 етап), лапаротомія(3), деваскуляризація матки (4), екстирпація матки (5), перітонізація (6), ушивання шкіри (7).

Оцінка болю за ВАШ

Після закінчення оперативного втручання та пробудження хворих, інтенсивність післяопераційного болю визначалась за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та даними АНІ-моніторингу.

Візуальна аналогова шкала (Visual Analogue Scale, ВАШ) є одним із найбільш розповсюджених і надійних інструментів для оцінки інтенсивності болю [83, 84, 85, 86]. Її універсальність і простота використання роблять ВАШ корисним засобом як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях. Шкала дозволяє об'єктивувати суб'єктивні відчуття пацієнтів, сприяючи персоналізованому підходу до лікування.

Післяопераційний контроль болю здійснювався за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), яка складається із 10-ти сантиметрової (см) (100 мм) лінії з 0,01 см (10 мм) відстанню до кожної точки шкали, яка представляє діапазон болю від його відсутності (0) до найсильнішого рівня (10 см), де 0 – відсутність болю, 1 – 3 см – слабкий, 4 – 6 см – помірний і 7 – 10 см – сильний біль. Оцінка больового синдрому за даними ВАШ проводились одразу після пробудження та через 3, 6, 9, 12, 16, 24 та 48-м годин після оперативного втручання.

Мінімальною клінічно важливою різницею вважали зміну за ВАШ у 10 мм, а ВАШ менше 33 мм оцінювався як прийнятний контроль болю після оперативного втручання.

Дослідження підтверджують високу кореляцію ВАШ із іншими інструментами оцінки болю, такими як числова рейтингова шкала (Numerical Rating Scale, NRS) та вербальна шкала болю (Verbal Pain Scale, VPS) [86].

ВАШ широко використовується для стандартизації протоколів у дослідженнях ефективності медикаментозних та немедикаментозних втручань. Наприклад, згідно з метааналізом, проведеним Pain Journal (2021), ВАШ залишається «золотим стандартом» для оцінки гострого

післяопераційного болю через високу чутливість і простоту застосування.

Візуально-аналогова шкала є ефективним інструментом для оцінки болю, що підвищує якість лікування та покращує результати терапії. Попри деякі обмеження, її універсальність, простота та валідність роблять її незамінною як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях.

2.3.3 Методи біостатистичного аналізу

Статистичний аналіз включав параметричну та непараметричну, описову й аналітичну статистику. Методи біостатистичного аналізу застосовувалися в залежності від кількості порівнюваних груп та від наявності або відсутності нормального розподілення кількісних ознак [87].

Перевірку відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводили за критерієм Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса перевірку гіпотези про рівність дисперсій – за критерієм Левіна [88].

Центральні тенденції описувалися за допомогою середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) при нормальному розподілі кількісних ознак; медіани (Me) з інтерквартильним розмахом [25 %; 75 %] або 95 % ДІ медіани у інших випадках.

Для порівняння двох незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні [89]. Для порівняння показників у декількох групах дослідження використовувався параметричний (ANOVA) [90] і непараметричний ранговий (критерій Краскела - Уолліса) дисперсійний аналіз з апостеріорними післятестовими порівняння відповідно за критеріями Т'юкі та Данна. При RM ANOVA додержувалися умов необхідності нормального розподілу даних, рівності їх дисперсій та сферичності. Результати перевірки дотримання умов сферичності здійснювалося за допомогою критерію Моучлі. В залежності від наявності або відсутності нормального розподілу кількісних змінних,

порівняння показників у динаміці проводили за Т- критерієм Ст'юдента або Т-критерієм Вілкоксона [91] відповідно з поправкою Бонфероні при множинних порівняннях.

Для якісних ознак розраховувалися відносні показники – інтенсивні (частоти), екстенсивні (%). 95 % довірчий інтервал для відносних величин розраховувався за методом нормальної апроксимації Вальда. Розраховані відносні величини порівнювали за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона (в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність для малих частот, значення показника, близьких до 0 або 100).

Різниці середніх арифметичних, медіан та частот розраховувалися і надавалися із 95 % ДІ.

Продився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (r_s) [92] відповідно до умов їх застосування. Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок,

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося меншим за 5% ($p < 0,05$).

Статистичний аналіз проводився за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA).

Висновки до розділу 2

Набір методів, які були обрані для проведення дослідження є стандартними та загальноновизнаними у світовій медичній практиці, актуальні та підтверджені численними науковими працями. Це дозволяє вичерпно обґрунтувати вибір найбільш прийняттого варіанту опіодозберігаючого анестезіологічного забезпечення під час проведення тотальної абдомінальної гістеректомії.

Застосування сучасних методів наукового дослідження як окремо, так і в комплексі, у відповідних обсягах разом з використанням актуальних підходів до статистичного аналізу отриманих результатів, дозволило отримати репрезентативні результати. Ці результати стали основою науково обґрунтованого підходу до вибору оптимального варіанту опіодозберігаючої анестезії у пацієток, котрим проводиться тотальна абдомінальна гістеректомія, що сприяє прискореній реабілітації пацієток, підвищенню задоволення перебуванням у лікарні.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ В УМОВАХ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ СЕВОФЛЮРАНОМ НА ТЛІ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ

В І групу (контрольну) дослідження, в якій застосовувався інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл + ШВЛ), було включено 25 пацієнток, котрим необхідно було проведення тотальної абдомінальної гістеректомії. Вік пацієнтів цієї групи знаходився в межах від 42 до 77 років, що в середньому складає 53,1 (95% ДІ 49,3 – 56,9) років. Середня вага обстежених жінок склала 78,3 (95% ДІ 73,0 – 83,7) кг. Середній ІМТ 28,7 (95% ДІ 26,9 - 30,5) кг/м².

Тривалість операції була лімітована мінімумом 75 хвилин та максимумом 145 хвилин. Середня тривалість оперативного втручання в даній групі складала 111,0 (95% ДІ 103,9 – 118,1) хв. Витрата фентанілу під час оперативного втручання склала 12,6 (95% ДІ 11,3 – 13,8) мл. В той час витрата севофлюрану становили 50,3 (3,0) об.од. на одного пацієнта задля досягнення адекватного рівня аналгезії та седації.

3.1 Гемодинамічні показники, дані BIS-, ANI-моніторингу

Показник неінвазивного вимірювання насичення кислородом крові (рівень сатурації SpO₂) залишалась сталою на всіх етапах оперативного втручання від розрізу шкіри до ушивання шкіри і складала 99%.

У контрольній групі було проаналізовані показники гемодинаміки, такі як середній артеріальний тиск (САТ) та частота серцевих скорочень (ЧСС). Було зареєстровані передбачувані коливання цих показників протягом різних етапів хірургічного втручання, які були компенсовані впродовж інтервенції (рис. 3.1, табл. 3.1).

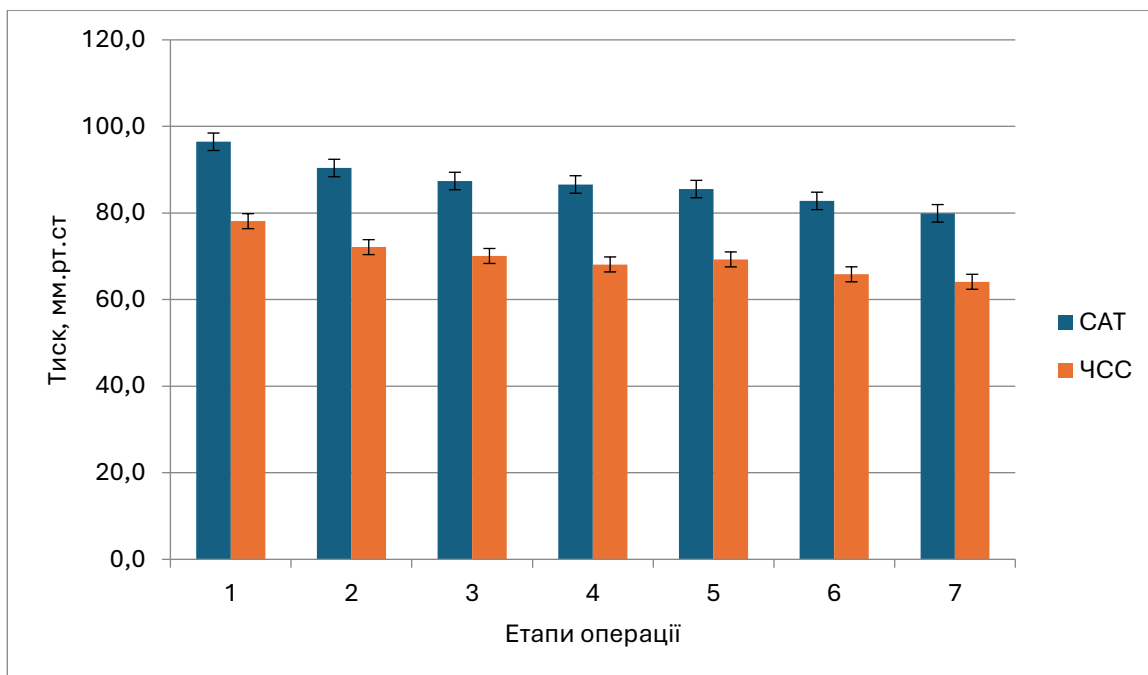


Рисунок 3.1 - Порівняння середніх показників (М (SD) 95% ДІ) гемодинаміки (САТ – мм.рт.ст., ЧСС – уд./хв) на етапах анестезіологічного забезпечення тотальної абдомінальної гістеректомії в І групі дослідження.

Примітки: 1 - до початку втручання, 2 - розріз шкіри, 3 - лапаротомія, 4 - деваскуляризація матки, 5 - екстирпація матки, 6 - перитонізація, 7 - ушивання шкіри.

ЧСС в групі контролю до початку оперативного втручання в середньому складав (М (SD)) 78,1 (5,7) уд./хв. Після чого очікувано зменшувався с 2 по 7 етап анестезіологічного забезпечення до 78,1 (5,6) уд./хв., $p_{2-7} < 0,001$. Аналогічну динаміку змін спостерігали і для показника САТ: 96,5 (7,7) мм.рт.ст до початку операції та 79,9 (4,9) мм.рт.ст на етапі ушивання шкіри, але з меншою статистичною різницею між деякими етапами, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{3-4} = 0,515$, $p_{4-5} = 0,431$, $p_{5-7} = 0,047$. Тож статистично значущі зміни ЧСС відбувались на кожному етапі, в порівнянні з попереднім, в той час, коли зміни САТ були достовірні тільки з 1 по 3 та з 5 по 7 етап анестезіологічного забезпечення.

Показники системної гемодинаміки (САТ, ЧСС) та дані BIS- та ANI-моніторингу в І-й (контрольній) групі дослідження на різних етапах проведення тотальної абдомінальної гістеректомії.

Етап операції (дослідження)	Показники, М (SD)			
	САТ, мм.рт.ст.	ЧСС, уд./хв.	BIS, ум.од.	ANI, ум.од.
1 - до початку операції	96,5 (7,7)	78,1 (5,7)	90,1 (2,83)	55,5 (6,48)
2 - розріз шкіри	90,4 (7,6)*	72,1 (5,7)*	65,8 (8,2)*	60,0 (6,02)*
3 - лапаротомія	87,4 (5,1)	70,1 (5,6)*	45,4 (5,2)*	57,8 (5,29)*
4 - деваскуляризація матки	86,6 (5,6)	68,1 (5,3)*	44,7 (3,7)	57,1 (7,07)
5-екстирпація матки	85,5 (5,4)*	69,3 (5,5)*	48,7 (4,6)	55,3 (8,11)
6-перітонізація	82,8 (5,3)*	65,8 (5,7)*	46,6 (5,08)*	67,0 (8,38)*
7-ушивання матки	79,9 (4,9)*	64,1 (5,6)*	56,3 (10,3)*	72,6 (6,99)*

Продовження таблиці 3.1

<i>p</i> рівень порівнянні початковим етапом	в	$p_2 < 0,021$	$p_2 = 0,009$	$p_2 < 0,001$	$p_2 = 0,027$
	з	$p_3 < 0,515$	$p_3 = 0,004$	$p_3 < 0,041$	$p_3 < 0,001$
		$p_4 < 0,431$	$p_4 < 0,013$	$p_4 < 0,293$	$p_4 = 0,067$
		$p_5 < 0,047$	$p_5 = 0,003$	$p_5 < 0,118$	$p_5 = 0,218$
		$p_6 < 0,029$	$p_6 = 0,001$	$p_6 < 0,213$	$p_6 < 0,001$
		$p_7 < 0,021$	$p_7 = 0,001$	$p_7 < 0,001$	$p_7 < 0,001$

Примітки. Індекс біля *p* рівня – номер етапу оперативного втручання;

p – розбіжності між етапами за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні;

* – $p < 0,05$ порівняно з попереднім обстеженням

Було проведено аналіз даних індексу аналгезії та ноцицепції (ANI) та рівня глибини анестезії завдяки показнику BIS інтраопераційно. Ретроспективно отримано, що вони майже на кожному з етапів оперативного втручання знаходились в межах оптимальних значень (40-60 ум.од. для ANI та 50-70 ум.од. для показника BIS), але мали певні особливості впродовж часу (табл. 3.1., рис. 3.2).

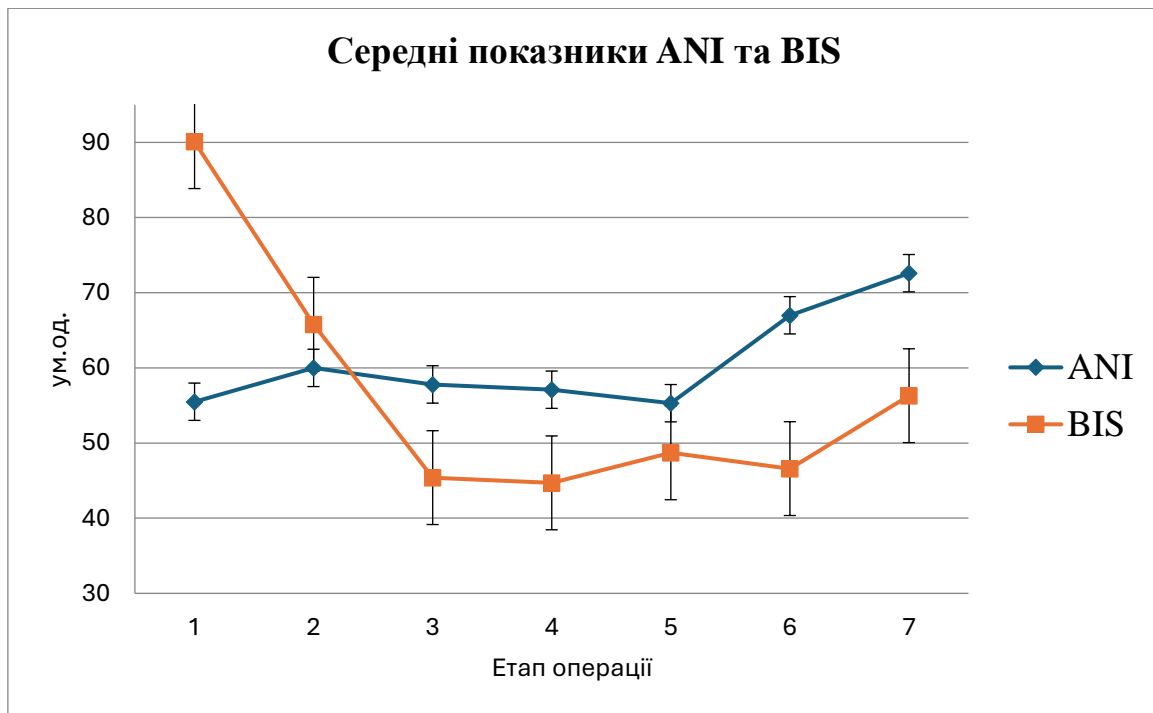


Рисунок 3.2 - Динаміка середніх (М (SD) 95% ДІ) показників BIS- та ANI-моніторингу в I-й (контрольній) групі дослідження на різних етапах проведення тотальної абдомінальної гістеректомії.

Примітки: 1 - до початку втручання, 2 - розріз шкіри, 3 - лапаротомія, 4 - деваскуляризація матки, 5 - екстирпація матки, 6 - перітонізація, 7 - ушивання шкіри.

Між 3 (лапаротомія) та 2 (розріз шкіри) етапами хірургічного втручання відзначалось статистично достовірне зниження показника індексу аналгезії та ноцицепції з 60,0 (6,02) ум. од. до 57,8 (5,29) ум.од., $p < 0,001$. При чому між 3 (лапаротомія) та 4 (деvasкуляризація матки) статистично достовірних даних щодо зміни показника ANI знайдено не було. На наступному 5 (екстирпація матки) етапі у порівнянні з попереднім відзначається деяке зниження показника ANI, але воно не має статистичного підґрунтя, $p = 0,218$.

На заключних етапах операції (6 – перітонізація матки та 7 – ушивання шкіри) середні значення показника ANI складають 67,0 (8,38) ум.од. та 72,6 (6,99) ум.од. відповідно. Вони статистично достовірно вище за показники на попередніх етапах, $p < 0,001$. Ці середні значення виходять за прийнятний діапазон у 40-60 ум.од. для індексу аналгезії та ноцицепції. На 6 (перітонізація)

етапі таке спостерігалось у 15 (60%) пацієнтів, а на 7 (ушивання шкіри) – у 16 (64%) жінок. Таке явище можна пояснити додатковим, за необхідністю, введенням фентанілу 0,005% для додаткового контролю болю інтраопераційно.

Показник ANI нижче 30 ум.од., що відповідає сильному болю, було зареєстровано у 7 пацієнтів (28%) і вимагало негайної інтраопераційної корекції шляхом введення фентанілу 0,005%. У решти обстежених – 18 пацієнток (72%) спостерігався помірний біль за індексом аналгезії та ноцицепції (30-50 ум.од.).

Отже, контроль інтраопераційної аналгезії за показником ANI за використання інгаляційної анестезії севофлюраном на тлі ШВЛ не можна назвати оптимальним через великий відсоток випадків коли цей індекс перевищував або не досягав оптимальних для цього методу оцінки значень.

Динаміка індексу BIS була більш оптимальною. Індекс знаходився в межах 40-60 ум.од. на всіх етапах оперативного втручання, крім 2 (розрізу шкіри). На цій стадії кількість пацієнток, у яких показник біспектрального індексу був вищим за 60 ум.од., що відповідає помірному рівню седеції, склав 56% (14 пацієнток).

При проведенні кореляційного аналізу був виявлен прямиий зв'язок між показниками ANI та BIS на етапі лапаротомії ($r_s=0,54$; $p=0,045$) та екстирпації ($r_s=0,44$; $p=0,028$), що вказує на важливість звернення максимальної уваги протягом цих етапів анестезіологічного забезпечення.

3.2 Динаміка лабораторних показників та маркерів запалення

В результаті проведення аналізу результатів лабораторного обстеження пацієнток контрольної групи доведено, що рівень еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту суттєво зменшується, починаючи з моменту пробудження, у ранньому післяопераційному періоді, що є закономірним і очікуваним через великий об'єм оперативного втручання, що корелює з крововтратою ($p<0,001$).

Результати лабораторних досліджень надані у таблиці 3.2.

**Лабораторні показники крові обстежених пацієнтів І-ї (контрольної)
групи дослідження до та після тотальної абдомінальної
гістеректомії**

Показники М (SD)	До операції	Після пробудження	1 доба	3 доба	7 доба	<i>p</i> рівень
Нь (г/л)	128,1 (19,6)	121,0 (17,6)*	114,8 (16,8)*	112,7 (15,9)*	114,0 (15,7)*	$p_n=0,007$ $p_1<0,001$ $p_3<0,001$ $p_7<0,001$
Нт (%)	39,8 (5,2)	38,0 (5,1)*	36,1 (4,9)*	35,4 (4,8)*	35,8 (4,7)*	$p_n=0,024$ $p_1<0,001$ $p_3<0,001$ $p_7<0,001$
Еритроцити (Т/л)	4,69 (0,41)	4,36 (0,39)*	4,15 (0,39)*	4,1 (0,45)*	4,13 (0,42)*	$p_n<0,001$ $p_1<0,001$ $p_3<0,001$ $p_7<0,001$
Тромбоцити (г/л)	280,6 (110,7)	264,5 (102,2)	269,5 (81,1)	257,6 (58,5)	263,8 (58,5)	$p_n=0,192$ $p_1=0,533$ $p_3=0,316$ $p_7=0,593$
Глюкоза (ммоль/л)	5,52 (0,61)	7,36 (1,34)*	5,52 (0,82)	5,16* (0,65)	5,1 (0,64)	$p_n<0,001$ $p_1=0,992$ $p_3=0,001$ $p_7=0,647$

Примітки: *p* рівень – порівняння з початковим обстеженням:

p_n - після пробудження *p₁* - на 1 добу, *p₃* – на 3 добу, *p₇* – на 7 добу

* – $p<0,05$ порівняно з попереднім обстеженням;

Порівняння за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Після пробудження майже у всіх (96% обстежених або 24 пацієнтки) спостерігалось значне, статистично достовірне підвищення рівня глюкози (референсні значення, які дає лабораторія 4,11 – 5,89 ммоль/л) одразу після пробудження. Такий ефект виникає через введення 8 мг дексаметазону в якості

премедикації та відповіді організму на активацію симпато-адреналової системи через стрес, викликаний оперативним втручанням.

Загалом, окрім рівня тромбоцитів, найсуттєвіші зміни у лабораторних показниках реєструються після пробудження та на наступну добу після оперативного втручання. Рівень гемоглобіну знижується відповідно на 5,5% та 10,4% ($p=0,007$, $p<0,001$), гематокрит зменшується відповідно на 4,5% та 9,3% ($p=0,024$, $p<0,001$), показник еритроцитів відповідно зменшується на 7,0% та 11,0% ($p<0,001$, $p<0,001$), рівень глюкози підвищується на 33% ($p<0,001$) після пробудження та майже не відрізняється від показника до операції на наступну добу ($p=0,992$).

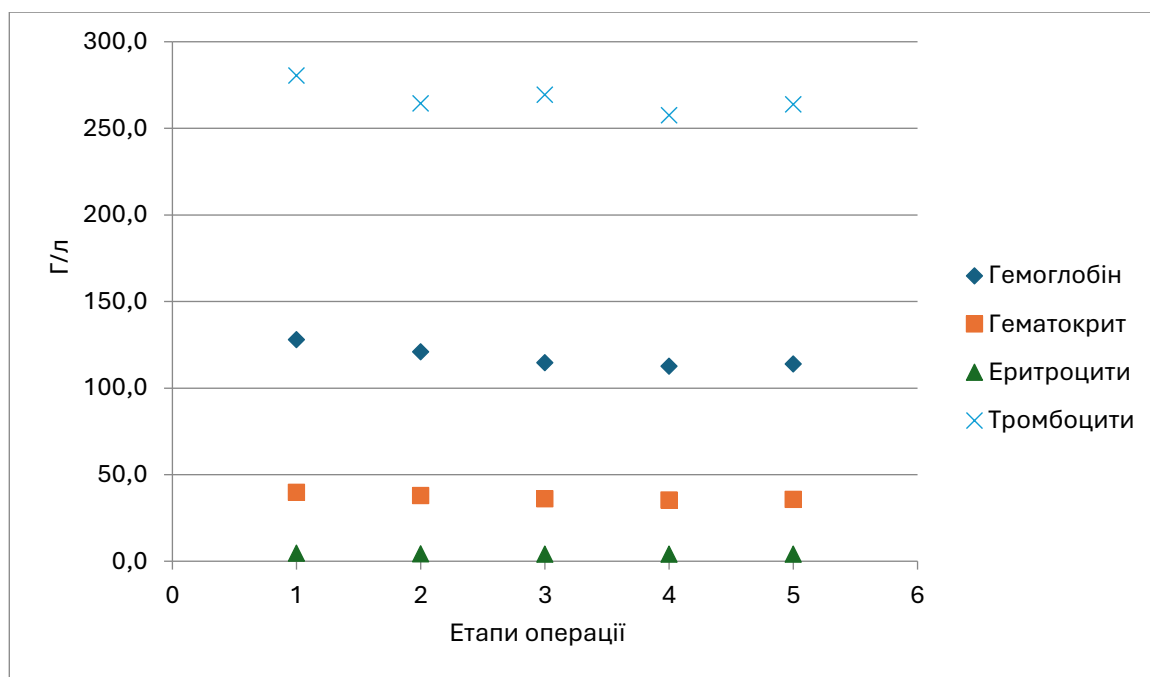


Рисунок 3.3 - Динаміка середніх показників червоної крові у пацієнтів I групи

Отже, періопераційний та ранній післяопераційний період характеризується значним погіршенням лабораторних показників, що є логічним і прогнозованим, з тенденцією до поступового відновлення до вихідних рівнів, починаючи з 3 дня після хірургічного втручання.

Аналогічна тенденція зберігається щодо показників лейкоцитарного паростка кровотворення (рис. 3.4., табл. 3.3.).

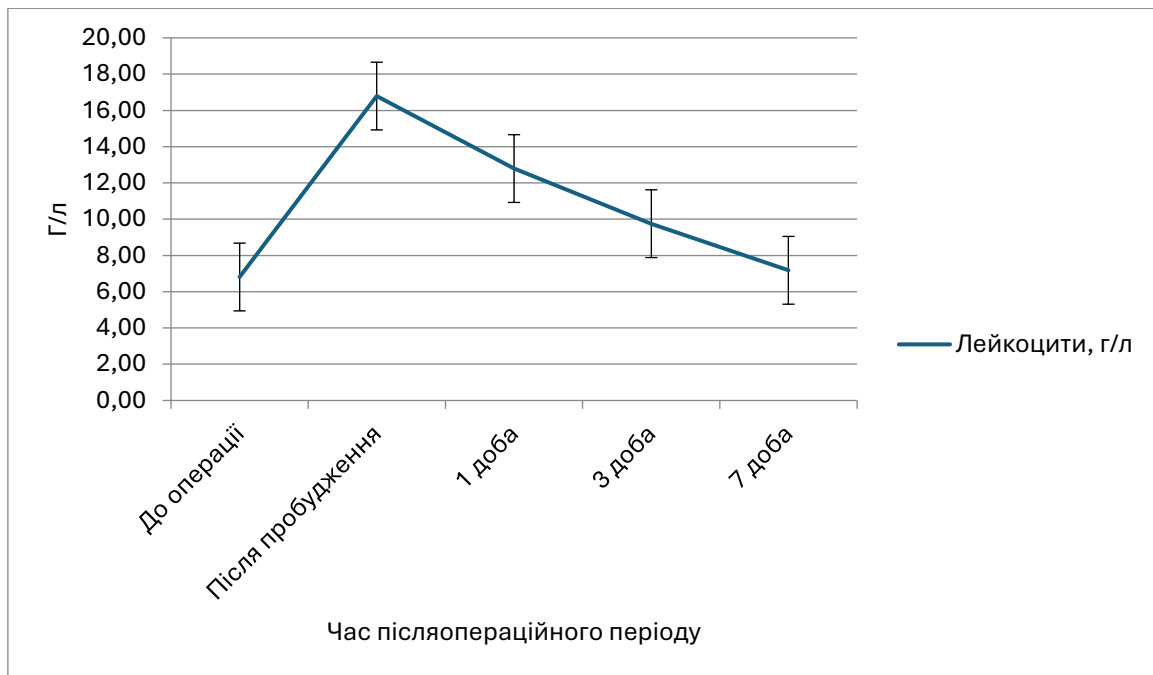


Рисунок 3.4 - Середні показники (М (SD) 95% ДІ) лейкоцитів в ранньому післяопераційному періоді.

Рівень лейкоцитів максимально зростав після пробудження і складав 146,5% від початкового рівня ($p < 0,001$), на наступну добу він перевищував показник до операції в середньому на 87,8% ($p < 0,001$), після чого поступово відновлювався до початкових рівнів до 7 доби, коли різниця втрачала статистичну значимість ($p_7 = 0,411$).

Аналогічна картина з максимумом приросту в 49,3% ($p < 0,001$) після пробудження та тенденцією до майже повного відновлення на 7 добу ($\Delta_7 = +7,1\%$, $p_7 = 0,022$) спостерігається і для рівня нейтрофілів. Рівень паличкоядерних нейтрофілів різко зростав на 356,3% ($p < 0,001$) після пробудження, але далі статистично значущі зміни цього показника не реєструвались.

Через нейтрофільний здвиг лейкоцитарної формули рівень моноцитів значно зменшувався після пробудження, в середньому на 44,1% ($p < 0,001$), а на 7 день після оперативного втручання вже реєструвався приріст на 18,2% ($p = 0,048$) цього показника, що вказує на активацію репаративних процесів.

Також було проаналізовано девіацію показників кортизолу, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну. Середні значення показника кортизолу до оперативного втручання склали 274,2 (152,6) нмоль/л, цей показник зростав до 368,6 (74,8) нмоль/л після пробудження та набував свого максимуму на 3 день після операції, коли складав 387,7 (60,6) нмоль/л. Рівень прокальцитоніну після пробудження не відрізнявся від початкового – обидва склали у середньому 0,023 (0,006) нг/мл. Він досягав свого максимуму у 0,109 (0,023) нг/мл на першу добу після інтервенції та майже повертався до початкових значень на 7 добу – 0,025 (0,005) нг/мл. С-реактивний протеїн до операції складав 1,15 (0,8) мг/л, після операції прискорено зростав до свого максимуму у 31,7 (2,57) мг/л на 3 добу після операції та не наближався до початкових значень на 7 добу – 9,31 (1,18) мг/л.

Таблиця 3.3

Показники імунного стану та маркерів запалення обстежених пацієнтів І (контрольної) групи після тотальної абдомінальної гістеректомії

Показники М (SD)	До операц ії	Після пробуджен ня	1 доба	3 доба	7 доба	<i>p</i> рівень
Лейкоцити (Г/л)	6,81 (1,57)	16,79 (4,56)*	12,79 (3,32)*	9,75 (2,29)*	7,18 (1,23)	$p_n < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_7 = 0,411$
Нейтрофіли (%)	60,8 (8,6)	90,8 (4,6)*	80,9 (6,7)*	73,2 (6,7)*	65,1 (6,2)*	$p_n < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_7 = 0,022$
Паличкоядерні (%)	0,16 (0,13)	0,73 (0,89)*	0,6 (1,25)	0,43 (1,09)	0,15 (0,1)	$p_n = 0,006$ $p_1 = 0,146$ $p_3 = 0,369$ $p_7 = 0,942$
Моноцити (%)	7,15 (2,02)	4,0 (1,83)*	6,52 (1,5)	7,38 (1,31)	8,45 (1,79)*	$p_n < 0,001$ $p_1 = 0,302$ $p_3 = 0,710$ $p_7 = 0,048$

Продовження таблиці 3.3

Кортизол (нмоль/л)	274,2 (152,6)	368,6 (77,4)*	336,4 (66,3)*	387,7 (60,6)*	320,8 (17,6)*	$p_n < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_7 < 0,001$
Прокальцитонін (нг/мл)	0,023 (0,006)	0,023 (0,006)	0,109 (0,08)*	0,053* (0,023)	0,025 (0,005)	$p_n = 0,997$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_7 = 0,296$
С-реактивний протеїн (мг/л)	1,15 (0,8)	3,1 (2,7)*	24,07 (23,16) *	31,7 (2,57)*	9,31 (1,18)*	$p_n < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_7 < 0,001$

Примітки: p рівень – порівняння з початковим обстеженням:

Рп- після пробудження, р1 - на 1 добу, р3 – на 3 добу, р7 – на 7 добу

* – $p < 0,05$ порівняно з попереднім обстеженням;

Порівняння за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

3.3 Оцінка інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)

Загалом пробудження прооперованих пацієнток відбувалось протягом 15-20 хвилин, медіана цього показника склала 16,0 (14,5-16,5) хвилин. Після оцінки інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у пацієнток І (контрольної) групи, прооперованих в обсязі тотальної абдомінальної гістеректомії, цей показник складав від 1 до 7 балів у різних часових проміжках (табл. 3.4., рис. 3.5).

Зміни показників інтенсивності больових відчуттів у післяопераційному періоді після тотальної абдомінальної гістеректомії

Етапи дослідження	Слабкий біль за ВАШ (1-3 бали, n (%))	Помірний біль за ВАШ (4-6 бали, n (%))	Середній рівень Ме (25%; 75%)	<i>p</i>
Після пробудження	10 (40%)	14 (56%)*	4,0 (3,0; 5,0)	-
Через 3 години	7 (28%)	18 (72%)	4,0 (3,0; 4,0)	<i>p</i> =0,961
Через 6 годин	12 (48%)	13 (52%)	4,0 (3,0; 4,0)	<i>p</i> =0,275
Через 9 годин	17 (68%)	8 (32%)	3,0 (3,0; 4,0)	<i>p</i> =0,043
Через 12 годин	22 (88%)	3 (12%)	3,0 (2,0; 3,0)	<i>p</i> <0,001
Через 16 годин	25 (100%)	-	2,0 (2,0; 3,0)	<i>p</i> <0,001
Через 20 годин	25 (100%)	-	2,0 (2,0; 2,0)	<i>p</i> <0,001
Через 24 години	25 (100%)	-	1,0 (1,0; 2,0)	<i>p</i> <0,001
Через 2 доби	25 (100%)	-	0,5 (0,0; 1,0)	<i>p</i> <0,001

Примітки: *p* рівень – порівняння з початковим обстеженням за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

*У однієї пацієнтки біль після пробудження складав 7 балів за ВАШ

В ході дослідження встановлено, що після пробудження медіана значення показника ВАШ знаходилась на відмітці 4,0 [3,0; 5,0], але у однієї пацієнтки біль після пробудження оцінювався в 7 балів, що вимагало введення морфіну гідрохлориду 10 мг внутрішньом'язово з метою аналгезії. Через 3 години та

через 6 годин не було знайдено статистично достовірної різниці між показниками у цей часовий проміжок та початковим значенням ($p=0,961$, $p=0,275$). Далі відзначалась статистично значуща різниця у зменшенні показника інтенсивності болю за ВАШ як з початковим значенням, так і з показником у попередній часовий проміжок ($p<0,001$)

Біль у 4-7 балів за шкалою ВАШ відчувало 15 (60%) жінок, через 3 години таку інтенсивність болю відчувало 18 (72%) пацієнтів, а через 12 годин – лише 3 (12%) вказали на такий рівень больових відчуттів. При досягненні інтенсивності болю у 5 балів за ВАШ та вище з метою аналгезії вводився розчин морфіну гідрохлориду 10 мг внутрішньом'язово. Це було необхідне у 15 (56%) випадків.

Загалом середній час до першої потреби у знеболенні склав 1,8 (1,0%; 2,0) годин, з максимумом у 4 години та мінімумом у 30 хвилин.

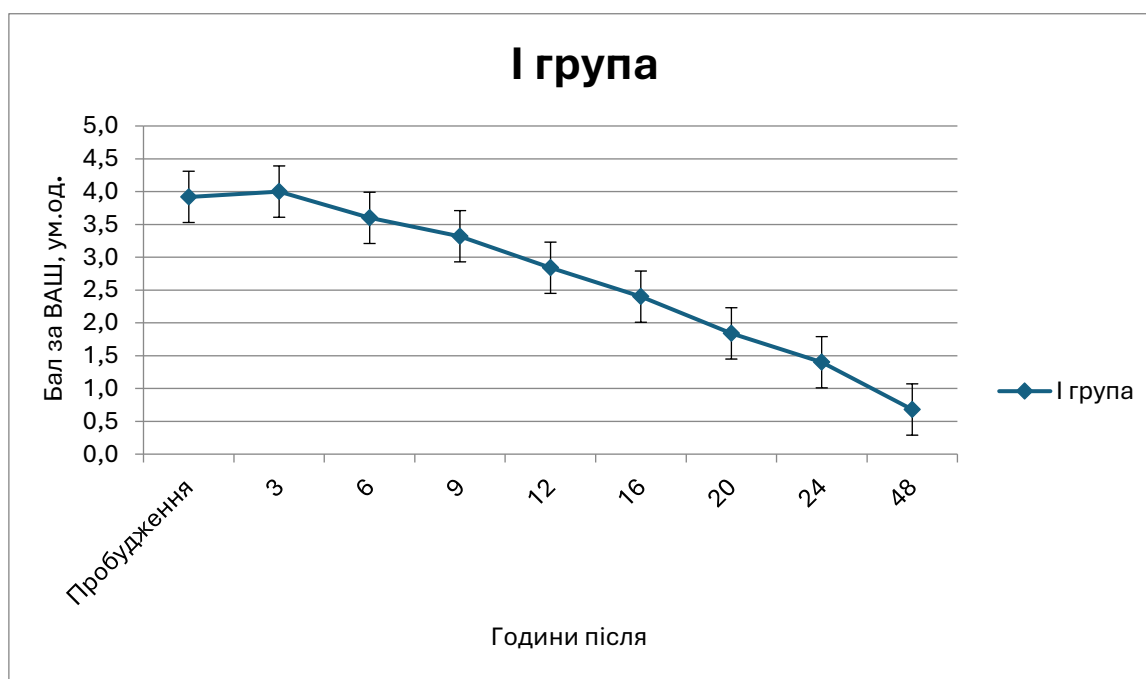


Рисунок 3.5 - Динаміка змін ВАШ (Me [25%; 75%], 95% ДІ) у післяопераційному періоді

Проведений кореляційний аналіз показав, що існує пряма залежність між віком пацієнтки та показником інтенсивності болю за ВАШ після пробудження ($r_s=0,4$, $p=0,047$) та, особливо, через 3 години після оперативного втручання

($r_s=0,47$, $p=0,017$). Пацієнтки більш старшого віку реагують на біль у середньому більше, що призводить до більшої суб'єктивної оцінки інтенсивності болю.

Після операційна нудота значно асоціюється з показниками інтенсивності больових відчуттів після пробудження ($r_s=0,73$, $p=0,012$) та через 3 години ($r_s=0,82$, $p=0,001$). Це пояснюється використанням з метою аналгезії розчину морфіну гідрохлориду 10 мг внутрішньом'язово (рисунок 3.5).

Існує обернена залежність між показниками ANI на 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) етапах оперативного втручання та балами за ВАШ після пробудження ($r_s=-0,53$, $p=0,042$ та $r_s=-0,4$, $p=0,033$ відповідно) та через 3 години ($r_s=-0,67$, $p=0,012$ та $r_s=-0,55$, $p=0,028$ відповідно). Недостатній ступінь контролю болю на кінцевих етапах анестезіологічного забезпечення призводить до недостатнього знеболення у перші години після оперативного втручання.

Був знайдений зв'язок між запальним процесом у організмі та відчуттям інтенсивності болю за шкалою ВАШ. Рівень лейкоцитів після пробудження сильно корелює з показником ВАШ після пробудження ($r_s=0,73$, $p=0,002$), через 3 години ($r_s=0,75$, $p=0,001$) та через 6 годин ($r_s=0,70$, $p=0,012$). Між значенням ВАШ та рівнем прокальцитоніну не було знайдено статистично достовірної кореляції, в той час коли між рівнем кортизолу після пробудження зберігається помірної сили кореляційний зв'язок з болем за ВАШ протягом 1 доби ($r_s=0,53$, $p=0,045$).

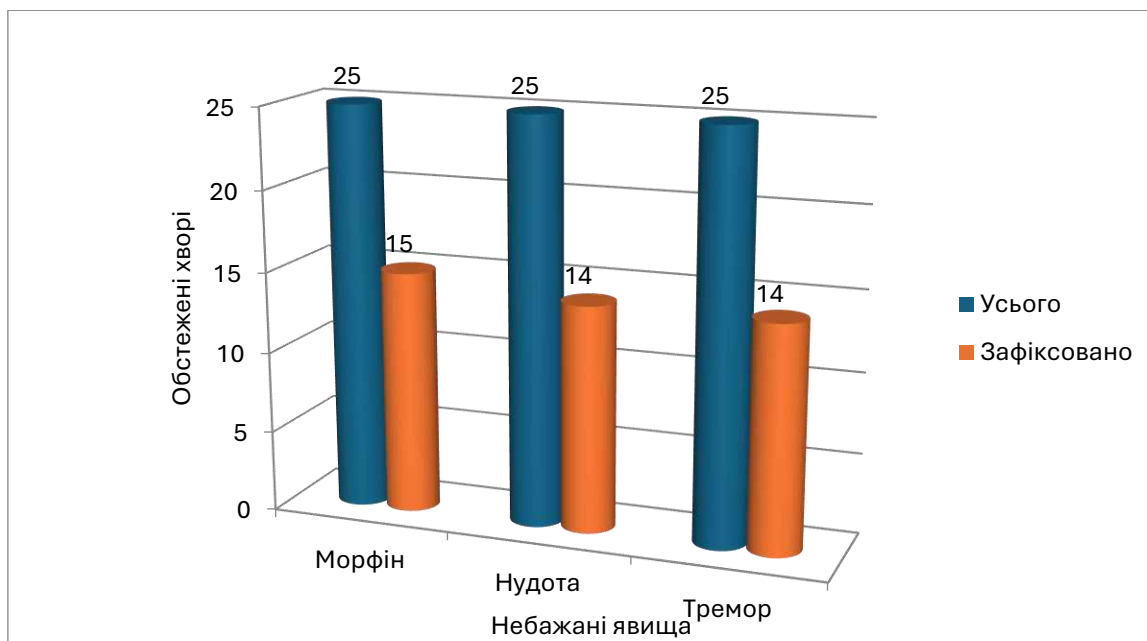


Рисунок 3.5 - Частота виникнення небажаних ефектів при застосуванні розчину морфіну гідрохлориду з метою знеболення у післяопераційному періоді.

Висновки до розділу 3

Використання інгаляційної анестезії севофлюраном з аналгезією фентанілом на тлі штучної вентиляції легень при проведенні тотальної абдомінальної гістеректомії (I – контрольна група) призводить до закономірних та передбачуваних в розрізі загальної анестезії коливань показників гемодинаміки (ЧСС, САТ) протягом хірургічного втручання, що були оперативно компенсовані.

На всіх етапах інтервенції, крім значень до початку операції, показник біспектрального індексу (BIS) майже не виходив за визначені оригінальною методикою вимірювання цього показника референсні значення. На 2 етапі операції (розріз шкіри) він у середньому складав 65,8 (8,2) ум. од. На останньому ж етапі (ушивання шкіри) його середні значення становили 56,3 (10,3) ум.од.

Контроль інтраопераційної аналгезії, згідно показника ANI, за використання інгаляційної анестезії з ШВЛ не можна назвати оптимальним через великий відсоток випадків коли цей індекс перевищував або не досягав оптимальних для цього методу оцінки значень. Показник ANI нижче 30 ум.од., що відповідає сильному болю, було зареєстровано у 7 пацієнтів (28%) і вимагало інтраопераційної корекції шляхом введення фентанілу 0,005%.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено прямий зв'язок між показниками ANI та BIS на етапі лапаротомії ($r_s=0,54$; $p=0,045$) та екстирпації ($r_s=0,44$; $p=0,028$), що вказує на важливість звернення максимальної уваги протягом цих етапів анестезіологічного забезпечення.

За суб'єктивними оцінками самих прооперованих жінок, помірний та сильний біль (5 та більше балів за ВАШ) у перші години після операції відчувало 15 (56%) жінок, що призводило до використання з метою післяопераційної аналгезії розчину морфіну гідрохлориду 1% - 1 мл внутрішньом'язово. Це призводило до виникнення небажаних ефектів, таких як післяопераційна нудота (виникла у 46% жінок) та післяопераційний тремор (також 46% жінок).

Доведено, що недостатній контроль інтраопераційного болю, згідно показника ANI, на заключних етапах операції, призводить до вищих показників відчуття болю післяопераційно протягом перших годин, $r_s=-0,53$, $p=0,042$. А також використання опіоїдів інтраопераційно асоціюється з підвищенням їх використанням післяопераційно, $r_s=0,75$, $p=0,001$. Цей парадоксальний феномен в науковій літературі зветься «опіоїд-індукована гіпералгезія».

Було зареєстровано виражений вплив тотальної абдомінальної гістеректомії в умовах інгаляційної анестезії на тлі ШВЛ на показники «білої» крові та маркери запалення. Так, після пробудження статистично достовірно рівень лейкоцитів збільшується на 146,5% від початкового рівня ($p<0,001$), на наступну добу він перевищував показник до операції в середньому на 87,8% ($p<0,001$). Аналогічна картина з максимумом приросту в 49,3% ($p<0,001$) після пробудження та тенденцією до майже повного відновлення на 7 добу

($\Delta_7=+7,1\%$, $p_7=0,022$) спостерігається і для рівня нейтрофілів. Між рівнем кортизолу після пробудження зберігається помірної сили кореляційний зв'язок з болем за ВАШ протягом 1 доби ($r_s=0,53$, $p=0,045$).

Отже, неможливо не погодитись, що конче необхідно нівелювати виявлені недоліки такої схеми анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії. Методом вирішення цієї проблеми є застосування нейроаксіальної аналгезії, що дозволить реалізувати ефект збереження опіоїдів, мінімалізує їх побічний вплив на організм, забезпечить відчуття задоволеності пацієнта, його прискорену реабілітацію, фізичне та психічне відновлення.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Осадча В, Кобеляцький Ю. ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПЕРЕБІГ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. clinical [інтернет]. 30, Грудень 2024 [цит. за 27, Березень 2025];(2):88-92. доступний у: <https://journals.mgu.od.ua/index.php/clinical/article/view/114>.
2. Осадча В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Порівняння методів опіоїд-лімітуючої анестезії в пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325350>.
3. ОСАДЧА, В., КОБЕЛЯЦЬКИЙ, Ю. (2025). ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (1(110)), 81–86. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(110\).2025.326005](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(110).2025.326005).

РОЗДІЛ 4

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВАРІАНТІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ СХЕМИ МАЛООПОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

Проведено статистичний аналіз варіантів анестезіологічного забезпечення, включених у дослідження 91 жінок, оперативне лікування яких проводилось в обсязі тотальної абдомінальної гістеректомії. Пацієнти були рандомізовано нерівномірним чином, але співставно за демографічними, антропометричними характеристиками ($p > 0,05$), розділені на 4 групи дослідження ($n_1=25$; $n_2=28$; $n_3=19$; $n_4=19$). Групи різнились між собою в методі анестезіологічного забезпечення: у I групі використовувались інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл + ШВЛ), в II групі додатково до інгаляційної анестезії (севофлюра + фентаніл + ШВЛ) перед індукцією використовувалось епідуральне знеболення розчином бупівакаїну 0,25%, у III групі – додатково до інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл + ШВЛ) перед індукцією інтратекально вводився 100 мкг розчину морфіну гідрохлориду, та у IV групі – додатково до інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл + ШВЛ) перед індукцією одночасно використання як епідурального знеболення, так і інтратекального морфіну (див. підрозділ 2.1).

4.1 Порівняльна характеристика станів системної гемодинаміки, ноцицепції та здації при різних варіантах анестезіологічного забезпечення.

Показники, що характеризують стан серцево-судинної, дихальної систем, показники ANI та BIS вимірювались на 7 етапах анестезіологічного забезпечення: до початку втручання(1), розріз шкіри (2 етап), лапаротомія(3),

деваскуляризація матки (4), екстирпація матки (5), перітонізація (6), ушивання шкіри (7).

Рівень насичення крові кислородом (SpO_2) після інтубації трахеї та протягом усього оперативного втручання залишався сталим у всіх рупах спостереження, в кожній з обстежених пацієнток і складав 99%. Цей показник, поміж усіх, виявився найбільш жорстко контрольованим.

При вимірюванні неінвазивного середнього артеріального тиску, як найбільш показового у розрізі сталості гемодинаміки показника, найвищі його значення реєструвались на 1 етапі втручання – перед початком операції (табл 4.1, рис 4.1). Цей показник не відрізнявся статистично у жодній з груп ($p=0,199$), що ще раз підтверджує однорідність груп. У всіх чотирьох рупах було зареєстровано поступове зниження показника САТ до етапу перітонізації, після чого відбувалась тенденція до повернення до початкових рівнів.

Найнижчий рівень показника середнього артеріального тиску у всіх рупах спостереження був зафіксований на етапі екстирпації матки та перітонізації. До моменту пробудження майже у всіх показник САТ дрівнював значень до початку оперативного втручання.

Таблиця 4.1

Середній показники неінвазивного середнього артеріального тиску (мм.рт.ст.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії у досліджених пацієнтів

Показники	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
M (SD)					
САТ (1)	96,5 (7,7)	96,4 (9,5)	94,7 (10,3)	98,6 (7,5)	$p=0,199$
САТ (2)	90,4 (7,6)***	91,3 (8,7)***	85,2 (10,1)***	93,4 (5,7)***	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}=0,004$

Продовження таблиці 4.1

CAT (3)	87,4 (5,1)**#	88,6 (7,8)***#	86,9 (8,4)***	90,6 (6,4)**#	$p_{I-IV}=0,137$ $p_{II-IV}=0,431$
CAT (4)	86,6 (5,6)***	87,0 (6,8)***	86,7 (7,7)***	88,2 (6,0)***	$p_{I-IV}=0,218$ $p_{II-IV}=0,395$
CAT (5)	85,5 (5,4)***	85,1 (8,1)***	98,9 (8,4) ###*	86,2 (5,4)***	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$
CAT (6)	82,8 (5,3)***	82,6 (7,7)***	82,7 (7,7) ####*	85,9 (6,9)***	$p_{I-IV}=0,348$ $p_{II-IV}=0,412$
CAT (7)	79,9 (4,9)**	81,3 (6,9)***	82,4 (6,1)**	83,8 (6,3)***	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,015$

Примітки. Етапи дослідження: 1 – до початку операції, 2 – розріз шкіри, 3 – лапаротомія, 4 – деваскуляризація матки, 5 – екстирпація матки, 6 – перитонізація, 7 – ушивання шкіри

p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі;

Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

У всіх групах дослідження початок оперативного втручання (етап 2-розріз шкіри) супроводжується статистично значущим зниженням неінвазивного САТ у порівнянні з початковими значеннями ($p<0,001$). Але найбільші зміни у зменшенні цього показника на 2 етапі були зафіксовані у обстежених III групи, де використовувався інтратекально морфін у дозі 100 мкг, з Δ -10,0% ($p<0,001$).

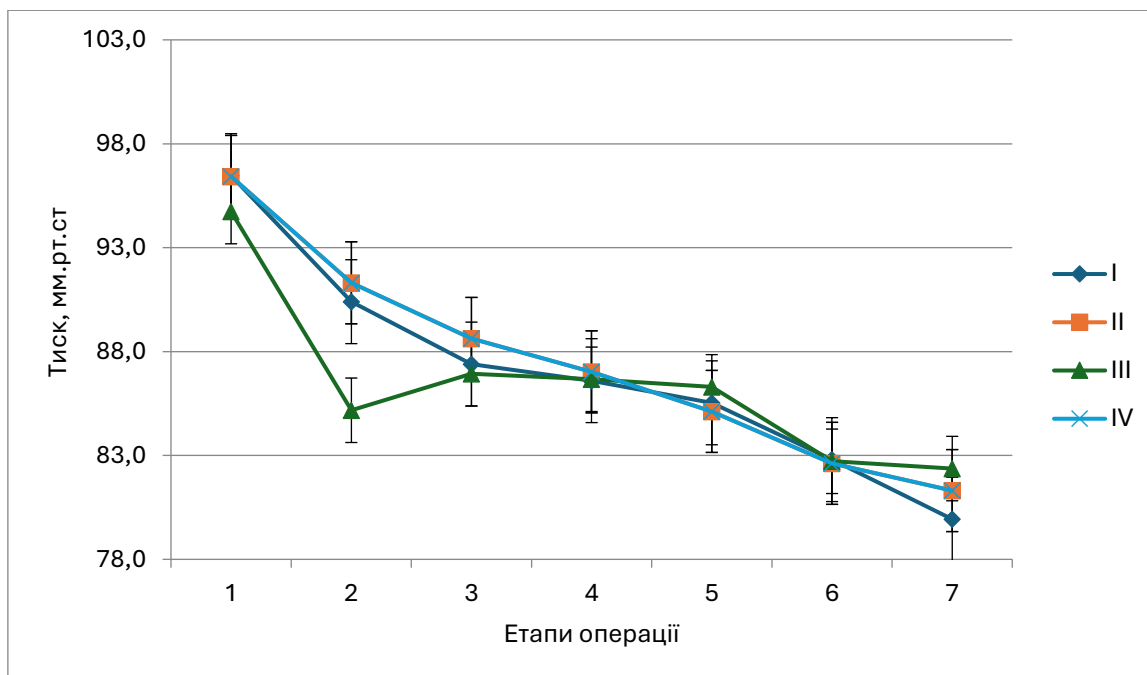


Рисунок 4.1 - Динаміка змін показників САТ на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії

Артеріальна гіпотензія – САТ 70 мм.рт.ст. та менше не була зафіксована в I групі на жодному з етапів оперативного втручання, в той час, коли у II групі у 1 (3,6%) жінки на етапі розрізу шкіри та у 2 (7,2%) жінок на етапі ушивання шкіри. Ще у 1 жінки (5,3%), що належала до IV групи дослідження також було зареєстровано САТ на рівні 70 мм.рт.ст., на етапі ушивання шкіри.

Отже, кардинальної різниці між застосуванням різних методів анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії, якщо враховувати лише показники САТ, виявлено не було, окрім локальних статистично значущих девіацій впродовж деяких етапів.

Наступною важливою гемодинамічною характеристикою є частота серцевих скорочень (табл. 4.2., рис. 4.2).

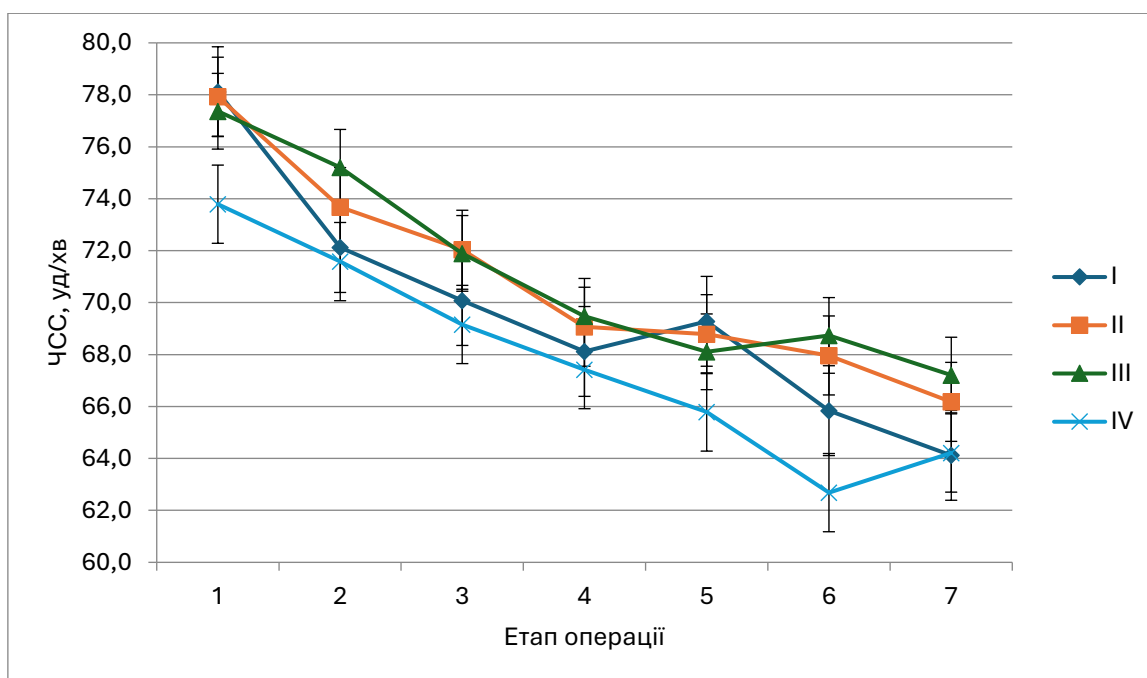


Рисунок 4.2 - Динаміка змін показників ЧСС (М (SD) 95% ДІ) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Середні показники ЧСС очікувано найвищі до початку оперативного втручання і знаходяться на рівні 76,4 (3,5) уд./хв. поміж усіх груп дослідження. Статистично достовірної різниці між початковими значеннями при порівнянні груп знайдено не було, $p > 0,05$. На 2 (розріз шкіри) етапі втручання реєструється зменшення ЧСС від початкового рівня у кожній з груп ($p < 0,001$), але вже на цьому етапі спостерігаються відмінності між групами: достовірної різниці, порівнюючи I та II групи, у зменшенні показника САТ, знайдено не було, проте III ($p < 0,005$) та, особливо, IV група ($p < 0,005$) значно різняться з попередніми двома. Найнижчий середній показник ЧСС на 2 етапі оперативного зафіксовано у IV групі та складає 71,6 (8,1) уд./хв.

Загалом така тенденція зберігається на всіх інших етапах оперативного втручання також, окрім етапу 5 (екстирпація матки), де лише показники у IV групі достовірно менші ніж у інших групах спостереження.

Середні показники частоти серцевих скорочень (уд./хв.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії у досліджених пацієнтів

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
ЧСС (1)	78,1 (5,7)	77,9 (8,8)	77,4 (12,4)	73,8 (8,4)	$p=0,093$
ЧСС (2)	72,1 (5,7)***	73,7 (6,0)***	75,2 (11,7)***	71,6 (8,1)***#	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}>0,05$
ЧСС (3)	70,1 (5,6)*#	72,0 (6,0)*#	71,9 (10,1)***##	69,2 (7,9)**	$p_{I-IV}=0,04$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}>0,05$
ЧСС (4)	68,1 (5,3)***	69,1 (5,1)***	69,5 (8,6)***	67,4 (7,9)***	$p_{I-IV}=0,039$ $p_{II-IV}<0,005$ $p_{III-IV}>0,05$
ЧСС (5)	69,3 (5,5)***	68,8 (5,8)***	68,1 (7,2) ###*	65,8 (8,2)***	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$ $p_{III-IV}<0,001$
ЧСС (6)	65,8 (5,7)***	68,0 (6,6)***	68,7 (6,4) ###**	62,7 (8,7)***	$p_{I-III}=0,315$ $p_{III-IV}=0,005$
ЧСС (7)	64,1 (5,6)**	66,2 (5,2)***	67,2 (6,7)**	64,2 (7,7)***	$p_{I-IV}=0,001$ $p_{II-IV}=0,015$ $p_{III-IV}=0,024$

Примітки. Етапи дослідження: 1 – до початку операції, 2 – розріз шкіри, 3 – лапаротомія, 4 – деваскуляризація матки, 5 – екстирпація матки, 6 – перитонізація, 7 – ушивання шкіри

p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Таке зменшення показників ЧСС пояснюється застосуванням інтратекального морфіну і є передбачувальним, оглядаючись на проведені раніше дослідження. Загалом тенденції, що супроводжують зміни ЧСС впродовж оперативного втручання, повторюють тенденції, що були виявлені при дослідженні САТ, крім більш виражених змін у дослідних III та IV групах. На кожному з етапів відбувалось зменшення показника ЧСС відносно початкових значень і досягало свого максимуму на етапі 7 (ушивання шкіри). $\Delta_{7cp}=13,0\%$, $p<0,001$.

Після пробудження не відбувалось відновлення рівня ЧСС до початкових значень у II, III та IV групах. У цій когорті вони залишались статистично значуще меншими ніж початкові, $\Delta_{cp}=7,8\%$, $p<0,005$. І тільки у пацієнтів I групи ЧСС після пробудження був незначно меншим, а в більшості випадків (64%) вищим за доопераційні показники. Це пояснюється відповіддю серцево-судинною системи на больові відчуття одразу після оперативного втручання за неоптимального рівня знеболення пацієнтів. Виявлено кореляційний зв'язок між ЧСС після пробудження та показником болю за ВАШ після пробудження ($r_s=+0,74$, $p<0,05$), а також рівнем показника ANI на 6 та 7 етапі оперативного втручання та ЧСС після пробудження ($r_s=+0,59$, $p<0,05$ та $r_s=+0,62$, $p<0,005$ відповідно).

Брадикардія (ЧСС менше 60 уд./хв.) була зафіксована у 5 жінок (20%) у I групі дослідження, у 4 жінок (14,3%) II групи; у 5 (26,3%) жінок III групи та у 12 (63,2%) жінок IV групи. Так, кількість зареєстрованих випадків брадикардії статистично більша у групах, де застосовується морфін інтратекально, але мінімальні значення ЧСС знаходились на рівні 58 уд./хв., що не вимагає медикаментозної корекції. Брадикардія – очікувана побічна дія інтратекальних опіоїдів, але вона, якщо виникає, не завжди є клінічно значущою і не завжди потребує активних дій.

Загалом, протягом всього оперативного втручання значення ЧСС знаходилось в нормативних межах, тож запропановані підходи з використанням

інтратекального морфіну, дозволяють контролювати цей показник, попри схильність до брадикардії.

Схильність до гіпотензії та брадикардії існує при застосуванні інтратекальних опіоїдів, це описано в численних наукових працях та показано в цій роботі, проте, незважаючи на це, доведено, що використання таких підходів мультимодальної анестезії дозволяють бути показникам гемодинаміки (САТ, ЧСС) компенсованими та керованими під час оперативного втручання.

Отримані результати моніторингу біспектрального індексу показали, що глибина анестезії за цим показником на основних (2-6) етапах оперативного втручання не виходять за нормативні значення у 40-60 ум.од. (табл. 4.3., рис. 4.3). Спостерігається очікувана тенденція у зниженні цього показника протягом початкових етапів, фази плато протягом основних етапів та тенденції до зменшення глибини анестезії на завершальному етапі. Це є закономірною течією анестезіологічного забезпечення оперативного втручання.

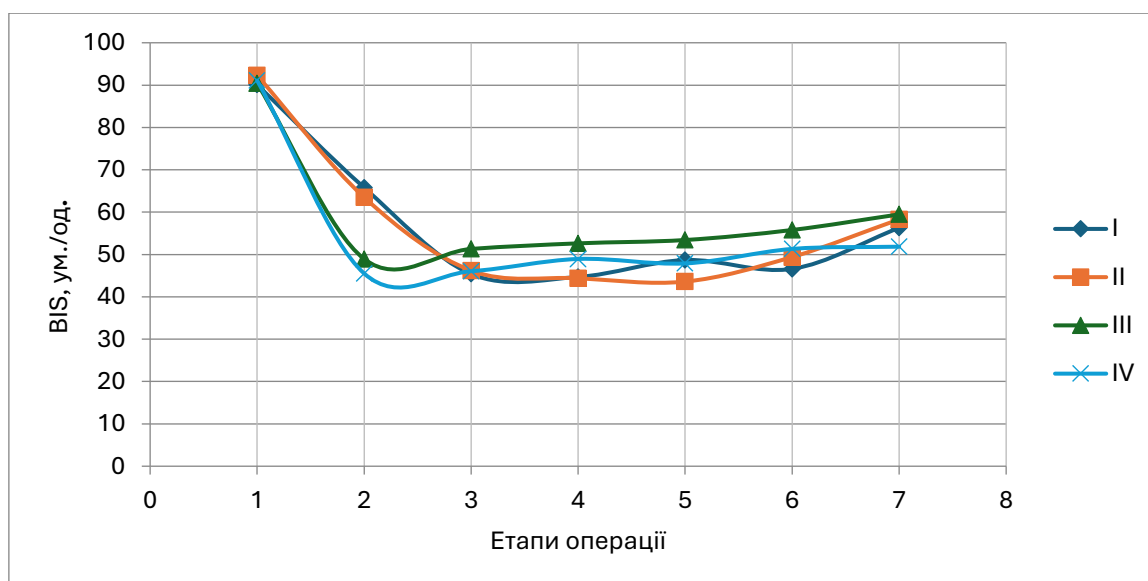


Рисунок 4.2 - Динаміка змін показників BIS на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Статистично значущі відмінності між групами були зареєстровані на 2 етапі хірургічного втручання між I, II та III, IV четвертою групами ($p < 0,05$). На

наступних етапах показник BIS у III групі був вищим за відповідні показники у інших групах спостереження ($p<0,05$), окрім завершального, де показники статистично достовірно не відрізняються в жодній з груп.

Глибина анестезії за показником BIS суттєво не відрізняється у групах дослідження, що говорить про оптимальний менеджмент анестезії впродовж операції тотальної абдомінальної гістеректомії у всіх пацієнтів.

Таблиця 4.2

Середні показники глибини анестезії за показником BIS (ум./од.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії у досліджених пацієнтів

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
BIS (1)	90,1 (2,83)	92,3 (1,77)	90,4 (2,4)	91,1 (3,4)	$p=0,093$
BIS (2)	65,8 (8,2)***	63,5 (4,1)***	48,9 (7,2)***	45,5 (8,1)***	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-IV}<0,001$
BIS (3)	45,4 (5,2)*	46,2 (6,0)*#	51,3 (5,2)**	46,1 (5,4)**	$p_{I-IV}=0,067$
BIS (4)	44,7 (3,7)	44,4 (3,1)***	52,6 (5,4)***	48,9 (5,9)***	$p_{I-IV}=0,06$
BIS (5)	48,7 (4,6)	43,6 (4,8)***	53,4 (6,2) *	47,9 (7,9)***	$p_{I-IV}=0,1$
BIS (6)	46,6 (5,08)*	49,4 (3,33)*	55,8 (6,9) **	51,3 (7,4)**	$p_{I-IV}=0,315$
BIS (7)	56,3 (10,3)*	58,3 (4,2)***	59,5 (5,7)**	51,8 (7,3)***	$p_{I-IV}=0,212$

Примітки. Етапи дослідження: 1 – до початку операції, 2 – розріз шкіри, 3 – лапаротомія, 4 – деваскуляризація матки, 5 – екстирпація матки, 6 – перітонізація, 7 – ушивання шкіри. p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Було проведено аналіз інтраопераційного знеболення за показником індексу аналгезії та ноцицепції ANI (табл. 4.3., рис 4.3).

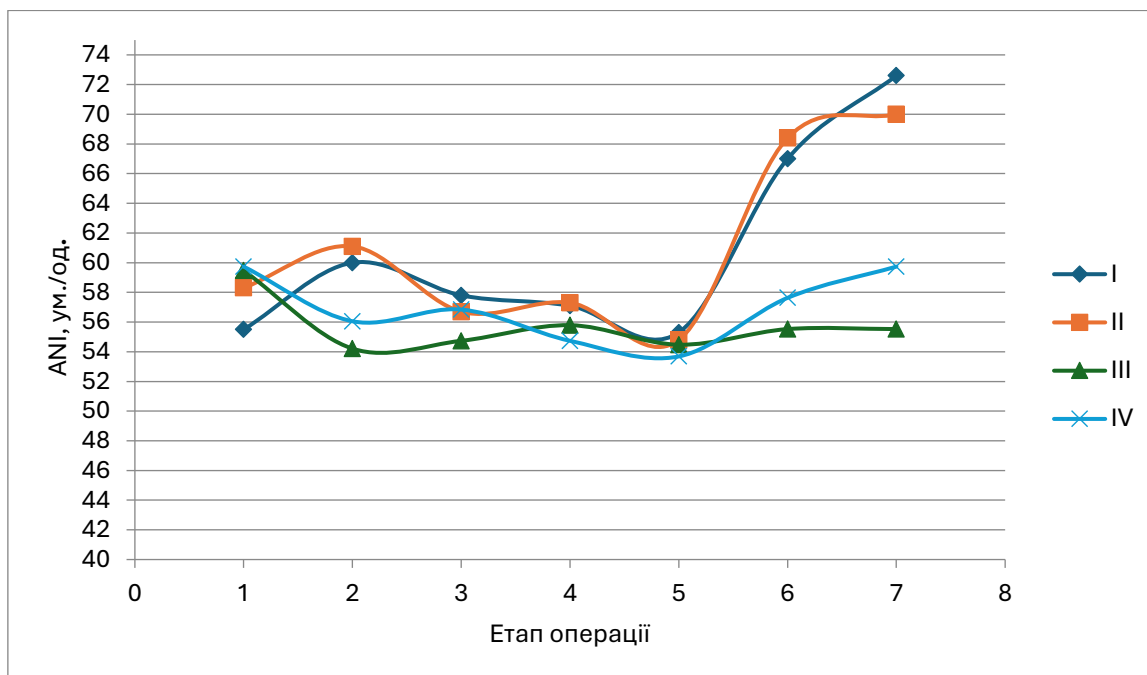


Рисунок 4.3 - Динаміка змін показників ANI (ум./од.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Вихідні показники індексу аналгезії та ноцицепції (на 1 етапі – до початку оперативного втручання) не мають статистично достовірної різниці, $p > 0,05$. На етапі розрізу шкіри відмічалось статистично достовірне зменшення рівня показника ANI, що відповідає більш сильним больовим відчуттям, у IV та, особливо, III групі у порівнянні з I та II групами ($p < 0,005$), але ці показники для усіх груп знаходяться в нормативних межах і відповідають адекватній інтраопераційній аналгезії.

З 2 по 5 етап оперативного втручання реєструються незначні коливання індексу аналгезії та ноцицепції як між різними групами пацієнтів ($p > 0,05$), так і між окремими етапами в межах однієї групи ($p > 0,05$). Всі показники знаходяться в діапазоні 50-70 ум./од., та відповідають адекватному для загального знеболення рівню інтраопераційної аналгезії.

На 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) етапах оперативного втручання спостерігалось, що у I та II групах (без статистичної відмінності між ними, $p > 0,05$) статистично достовірно показник ANI зростає, якщо порівнювати з III та IV групами, $p < 0,001$. При цьому різниця в показниках індекса аналгезії та ноцицепції між III та IV групами не відмічається. Таке явище пояснюється додатковими введеннями фентанілу задля досягнення адекватного рівня інтраопераційної аналгезії у пацієнтів, що викликає парадоксальний ефект зі збільшенням показника ANI. У III та IV групах цього не відбувається через введення інтратекально 100 мкг розчину морфіну гідрохлориду, який забезпечує контроль болю на кінцевих етапах хірургічного втручання та у післяопераційному періоді. Таким чином підтверджується теза щодо позитивного впливу інтратекального морфіну у реалізації ефекту збереження опіоїдів та контролю інтра- та післяопераційного болю у дослідних групах.

Таблиця 4.3

Середні показники глибини анестезії за показником ANI (ум./од.) на різних етапах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії у досліджених пацієнтів

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
ANI (1)	55,5 (6,48)	58,3 (3,74)	59,5 (9,0)	59,7 (8,4)	$p = 0,118$
ANI (2)	60,0 (6,02)*	61,1 (2,21)	54,2 (6,9)**	56,1 (8,3)**	$p_{I-IV} < 0,005$ $p_{III-IV} = 0,079$
ANI (3)	57,8 (5,29)*	56,7 (3,3)*#	54,7 (7,4)**	56,8 (8,9)*	$p_{I-IV} = 0,067$
ANI (4)	57,1 (7,07)**	57,3 (3,1)	55,8 (7,7)*	54,7 (8,7)*	$p_{I-IV} = 0,21$

Продовження таблиці 4.3

ANI (5)	55,3 (8,11)	54,8 (2,8)*	54,5 (8,3)**	53,7 (8,3)*	$p_{I-IV}=0,087$
ANI (6)	67,0 (8,38)*###	68,4 (1,98)*####	55,5 (8,8) *	57,6 (8,4)*	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,312$
ANI (7)	72,6 (6,99)***###	70,0 (3,24)***	55,5 (8,5)*	59,7 (7,0)*	$p_{I-IV}<0,001$ $p_{III-IV}=0,414$

Примітки. Етапи дослідження: 1 – до початку операції, 2 – розріз шкіри, 3 – лапаротомія, 4 – деваскуляризація матки, 5 – екстирпація матки, 6 – перітонізація, 7 – ушивання шкіри

p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

При дослідженні кореляційних зв'язків показника індекса аналгезії та ноцицепції були знайдені такі закономірності: між дозою фентанілу та показником ANI на 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) існує пряма залежність (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s=0,64$, $p<0,05$) у I та II групах, це свідчить, що у цих групах є надмірне використання фентанілу для досягнення контролю інтраопераційного болю; в той час у III та IV групах на цих же етапах існує обернена залежність між фентанілом та індексом ANI ($r_s=-0,61$, $p<0,005$), що підтверджує раціональність застосування дослідної схеми мультимодальної анестезії, як малоопіодної техніки.

4.2 Характеристика показників лабораторного дослідження при різних схемах мультимодальної аналгезії

Контроль лабораторних показників у пацієток, котрим проводилась тотальна абдомінальна гістеректомія, проводився до початку оперативного втручання, одразу після пробудження, на наступну добу, через 3 доби після

втручання та через 7 діб. (табл. 4.4, рис. 4.4). Зафіксовані динамічні зміни цілком відповідають ранньому післяопераційному періоду та мають деякі розбіжності між групами.

Таблиця 4.4

Показники аналізу червоної крові у остежених пацієнтів, котрим виконувалась тотальна абдомінальна гістеректомія

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
Доба після втручання	<i>Hb (г/л) у відповідний часовий проміжок після втручання</i>				
До втручання	128,1 (19,6)	128,9 (15,1)	121,6 (19,2)	120,8 (11,4)	<i>p=0,05</i>
Після пробудження	121,0 (17,6)***###	117,0 (12,1)***###	118,8 (14,6)	115,2 (14,8)**###	<i>p=0,223</i>
1 доба	114,8 (16,8)***###	116,3 (9,6)###	110,4 (10,2)***###	106,8 (13,6)***###	<i>p=0,08</i>
3 доба	112,7 (15,9)###	114,1 (10,0)###	109,5 (9,5)###	106,6 (14,7)###	<i>p=0,107</i>
7 доба	114,0 (15,7)###	114,9 (10,2)###	111,7 (8,9)###	106,7 (13,6)###	<i>p=0,04</i>
	<i>Ht (%) у відповідний часовий проміжок після втручання</i>				
До втручання	39,8 (5,2)	39,0 (3,6)	37,0 (4,9)	37,1 (3,4)	<i>p=0,038</i>
Після пробудження	38,0 (5,1)	37,4 (3,9)	38,0 (4,5)	36,7 (3,9)	<i>p=0,436</i>
1 доба	36,1** (4,9)	36,4 (3,0)	35,7* (3,2)	34,6* (3,9)	<i>p=0,118</i>

Продовження таблиці 4.4

3 доба	35,4# (4,8)	35,7## (2,5)	34,9***### (3,1)	34,0### (4,2)	$p=0,615$
7 доба	35,8### (4,7)	36,1### (2,8)	36,1### (3,1)	33,4### (3,6)	$p=0,07$
Еритроцити (Т/л) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	4,69 (0,41)	4,49 (0,39)	4,38 (0,48)	4,40 (0,49)	$p=0,03$
Після пробудження	4,36***### (0,39)	4,11***### (0,4)	4,34 (0,47)	4,20***## (0,43)	$p=0,028$
1 доба	4,15***### (0,39)	4,07### (0,39)	4,05***### (0,43)	3,93***### (0,39)	$p=0,001$
3 доба	4,10### (0,45)	4,00### (0,37)	3,98### (0,43)	3,85### (0,39)	$p=0,001$
7 доба	4,13### (0,42)	4,04### (0,32)	4,02### (0,44)	3,81### (0,43)	$p<0,001$
Тромбоцити (Г/л) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	280,6 (110,7)	261,3 (65,7)	303,1 (119,9)	267,9 (52,4)	$p<0,001^{\wedge}$
Після пробудження	264,5 (102,2)	226,4 (54,2)	268,6 (113,5)	259,4 (61,0)	$p<0,05$
1 доба	269,5 (81,1)	234,8 (58,7)	269,4 (109,3)	254,1 (53,6)	$p<0,05$
3 доба	257,6 (58,5)	226,9 (55,8)	272,6 (149,0)	277,3 (67,1)	$p<0,05$
7 доба	263,8 (62,1)	232,0 (51,4)	275,4 (136,2)	269,1 (68,5)	$p<0,05$

Продовження таблиці 4.4

Глюкоза (ммоль/л) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	5,52 (0,61)	6,08 (2,11)	5,51 (1,06)	5,49 (0,82)	$p=0,067$
Після пробудження	7,36***### (1,34)	7,05***### (1,50)	7,56***### (1,71)	7,75***### (1,20)	$p=0,112$
1 доба	5,52*** (0,82)	5,62***# (0,78)	6,03***## (0,73)	6,03***### (0,53)	$p=0,263$
3 доба	5,16**### (0,65)	5,43# (0,98)	5,43***### (0,86)	5,53* (0,70)	$p=0,222$
7 доба	5,1## (0,64)	5,18***### (0,65)	5,19***### (0,77)	5,19***### (0,56)	$p=0,873$

Примітки. Етапи дослідження: 1 – до початку операції, 2 – розріз шкіри, 3 – лапаротомія, 4 – деваскуляризація матки, 5 – екстирпація матки, 6 – перитонізація, 7 – ушивання шкіри

p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні тромбоцитів у групах дослідження сильно різняться між обстеженими групами, що унеможливило їх об'єктивне порівняння за цим показником.

Початковий рівень гемоглобіну (до оперативного втручання) був дещо меншим, але статистично несуттєво, у IV групі ($p=0,05$). Очікувано після пробудження рівень гемоглобіну знижувався у кожній з обстежених груп. Середнє зниження було на рівні $\Delta-5,43$ [-1,87; -9,47]% для усіх груп. Мінімальне зниження гемоглобіну після пробудження зареєстровано було у III групі ($\Delta-2,03\%$ [-1,92; -2,96]). Різниця обумовлена крововтратою під час оперативного втручання, середній показник якої з-поміж чотирьох груп склало 327,8 [186,4; 530,6] мл (рис. 4.4).

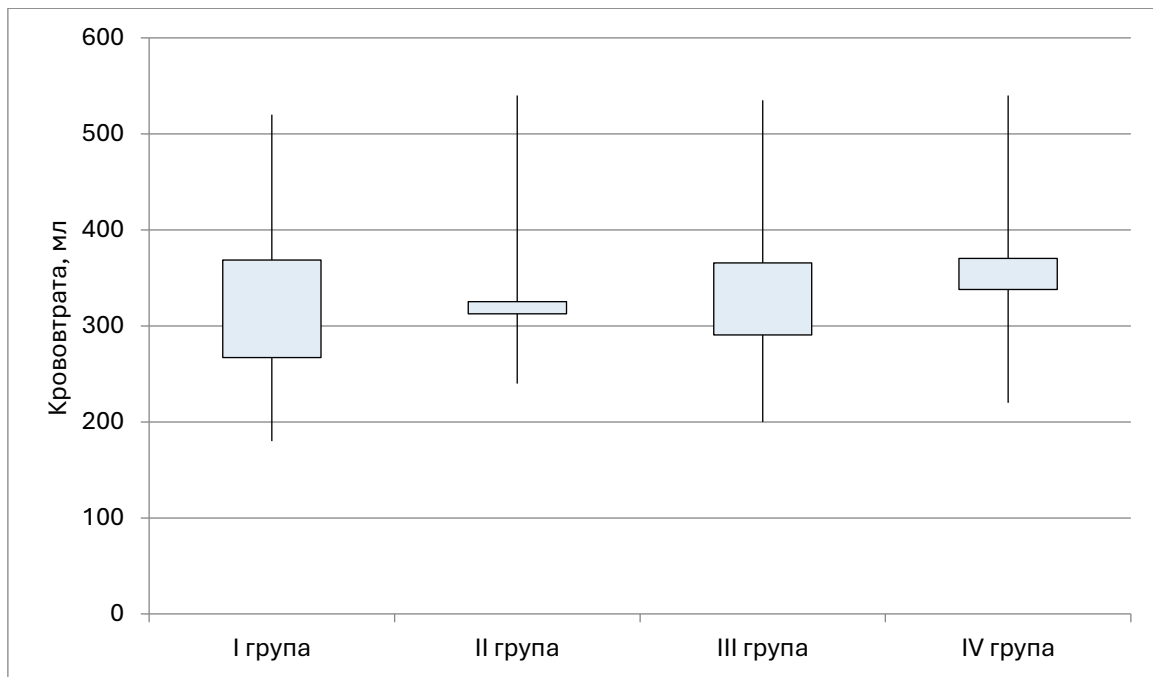


Рисунок 4.4 - Середні показники крововтрати Me [25%; 75%] під час оперативного втручання у обстежених хворих.

Найбільші середні показники крововтрати зафіксовані у пацієнтів IV групи, що пояснює більш стримке зниження показника гемоглобіну на наступну після хірургічного втручання добу, та більш плавне відновлення цього показника до початкових значень, порівнюючи з іншими групами. Через 7 днів після оперативного втручання середнє зниження рівня гемоглобіну у IV групі склало Δ -11,7%, що призводить до статистично достовірної різниці ($p < 0,05$) у порівнянні з іншими групами. Але це пов'язано не з методикою анестезіологічного забезпечення, а з крововтратою під час гістеректомії: виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між крововтратою та рівнем гемоглобіну протягом тижня після оперативного втручання ($r_s = -0,81$, $p < 0,001$).

Аналогічна ситуація спостерігається з показником рівня еритроцитів також. Крім того, початковий рівень еритроцитів у обстежених пацієнок IV групи був нижчим ніж у інших групах. Це призводить до зниження рівня еритроцитів Δ -13,4 [-7,37; -15,62] %, що також пов'язано з об'ємом інтраопераційної крововтрати ($r_s = -0,76$, $p < 0,005$).

Порівнюючи показник гематокриту статистично достовірною різницею було виявлено лише на 1 етапі спостереження і полягала у тому, що цей показник був меншим у III та IV групах. На наступних етапах спостереження різниці між групами не виявлялось.

Показники рівня тромбоцитів на початковому етапі спостереження дуже різняться як між групами ($p < 0,001$), так і в межах окремих груп (середня девіація показника 43%), що унеможлиблює порівняння груп між собою за рівнем тромбоцитів. Також не було виявлено жодних значимих кореляційних зв'язків між ад'ювантами, що застосовувались при вибраному методі анестезіологічного забезпечення, та рівнем тромбоцитів.

Показники рівня глюкози на кожному з етапів спостереження статистично достовірно не варіювали між групами ($p > 0,05$). Підвищення рівня глюкози після пробудження пояснюється застосуванням дексаметазону у премедикації та загальною стресовою реакцією організму на оперативне втручання. Показник нормалізується до референсних значень, починаючи з наступного після втручання дня.

У якості маркерів, що описують стан запальної хірургічної стрес-відповіді після проведення тотальної абдомінальної гістеректомії використовувалась лейкоформула, рівень кортизолу, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну (Таблиця 4.5-4.6., рис. 4.5-4.8). Очікувано, показник рівня лейкоцитів підвищувався після оперативного втручання у всіх групах дослідження ($p < 0,001$) та поступово повертався до початкових значень протягом тижня після втручання.

Показники аналізу лейкоформули у остежених пацієнтів, котрим виконувалась тотальна абдомінальна гістеректомія

Показники М (SD)	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
Доба після втручання	Лейкоцити ($10^9/л$) у відповідний часовий проміжок після втручання				
До втручання	6,81 (1,57)	6,11 (1,7)	7,24 (2,28)	6,67 (1,78)	$p=0,063$
Після пробудження	16,79 (4,67)***###	13,62 (3,28)***###	15,4 (3,07)***###	15,36 (3,6)***###	$p=0,021$
1 доба	12,79 (3,22)***###	11,0 (2,33)**###	12,23 (2,64)***###	11,39 (2,82)***###	$p=0,037$
3 доба	9,75 (2,29)**##	8,59 (1,4)**##	9,93 (2,56)*#	9,31 (2,4)**#	$p=0,005$
7 доба	7,18 (1,23)**	7,34 (1,21)*#	7,96 (1,26)**	7,42 (2,39)*	$p=0,09$
Нейтрофіли (%) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	60,8 (8,6)	61,3 (9,6)	62,9 (10,2)	62,0 (8,0)	$p=0,641$
Після пробудження	90,8 (4,6)***###	89,9 (4,2)***###	92,3 (1,8)***###	92,2 (2,9)***###	$p=0,728$
1 доба	80,9 (6,7)***###	79,7 (6,3)***###	82,1 (5,8)***###	80,0 (5,8)***###	$p=0,364$
3 доба	73,2 (6,7)**###	72,9 (5,9)*#	71,4 (6,1)***##	71,2 (5,0)***#	$p=0,588$
7 доба	65,1*** (6,2)	66,8* (5,0)	67,6* (5,3)	64,4** (5,2)	$p=0,496$

Продовження таблиці 4.5

Паличкоядерні нейтрофіли (%) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	0,16 (0,13)	0,11 (0,08)	0,32 (0,41)	0,19 (0,12)	$p=0,02$
Після пробудження	0,73 (0,89)***###	0,53 (0,36)***###	0,56 (0,41)*#	0,56 (0,25)***###	$p=0,03$
1 доба	0,60 (1,25)*###	0,61 (1,12)*###	0,50 (0,24)##	0,35 (0,21)**#	$p=0,001$
3 доба	0,43 (1,09)***###	0,28 (0,20)***###	0,40 (0,22)*	0,38 (0,24)##	$p=0,001$
7 доба	0,15 (0,1)	0,13 (0,11)	0,27 (0,17)	0,23 (0,15)	$p=0,218$
Моноцити (%) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	7,15 (2,02)	6,44 (2,04)	6,55 (2,08)	5,62 (2,70)	$p<0,001^{\wedge}$
Після пробудження	4,0 (1,83)	4,04 (1,64)	2,97 (1,1)	3,76 (2,25)	$p<0,05$
1 доба	6,52 (1,50)	6,60 (2,07)	6,59 (1,9)	6,86 (1,64)	$p=0,111$
3 доба	7,38 (1,39)	6,96 (1,82)	6,27 (1,80)	6,44 (1,81)	$p<0,05$
7 доба	8,45 (1,79)	7,43 (2,19)	6,1 (2,58)	5,55 (2,66)	$p<0,001$

p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні у групах дослідження сильно різняться між обстеженими групами, що унеможливило їх об'єктивне порівняння за цим показником.

Отримані результати свідчать, що мінімальний приріст рівня лейкоцитів після пробудження було зафіксовано у III групі, де він становив у середньому $\Delta 112,3$ [90,6; 168,8]%, а найбільший – у I групі зі значеннями $\Delta 146,5$ [112,4; 201,8]%. Загалом протягом усіх етапів спостереження, крім 7 доби після втручання зберігається тенденція до більш низьких показників лейкоцитів у II та IV групах, в порівнянні з I та III, що свідчить на користь використання епідурального знеболення в контексті прискореної реабілітації пацієнтів.

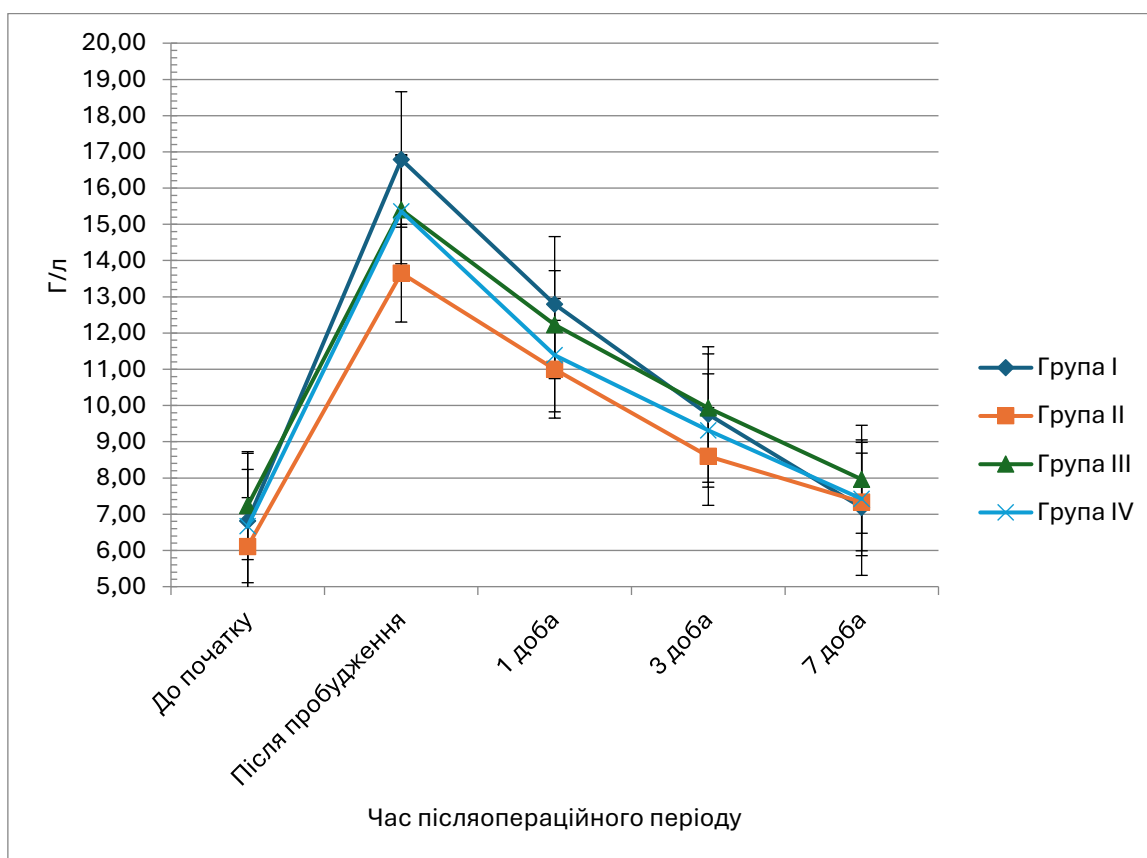


Рисунок 4.5 - Динаміка змін показників рівня (M (SD) 95% ДІ) лейкоцитів ($10^9/\text{л}$) на різних етапах спостереження при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Рівні нейтрофілів в усіх групах зазнавали однакових змін впродвж спостереження без статистичної різниці між групами ($p > 0,05$). Після пробудження реєструвалось значне підвищення рівня нейтрофілів, після чого відбувалось поступове повернення цих показників до початкового рівня. На 7 добу не було зафіксовано в жодній з груп статистично достовірну різницю з

початковим рівнем ($p > 0,05$). Ці зміни є адекватною реакцією організму в ранньому післяопераційному періоді.

Щодо рівня паличкоядерних нейтрофілів, було зафіксовано очікувані зміни у вигляді зростання показника з максимумом після пробудження та поступовим поверненням до початкових значень протягом тижня після втручання. При порівнянні груп було отримано, що показник паличкоядерних нейтрофілів статистично значимо менше ($p < 0,05$) на 3 та 7 добу у II групі спостереження, а також найменше змінюється ($p < 0,05$) у IV групі, що також свідчить на користь використання епідурального знеболення.

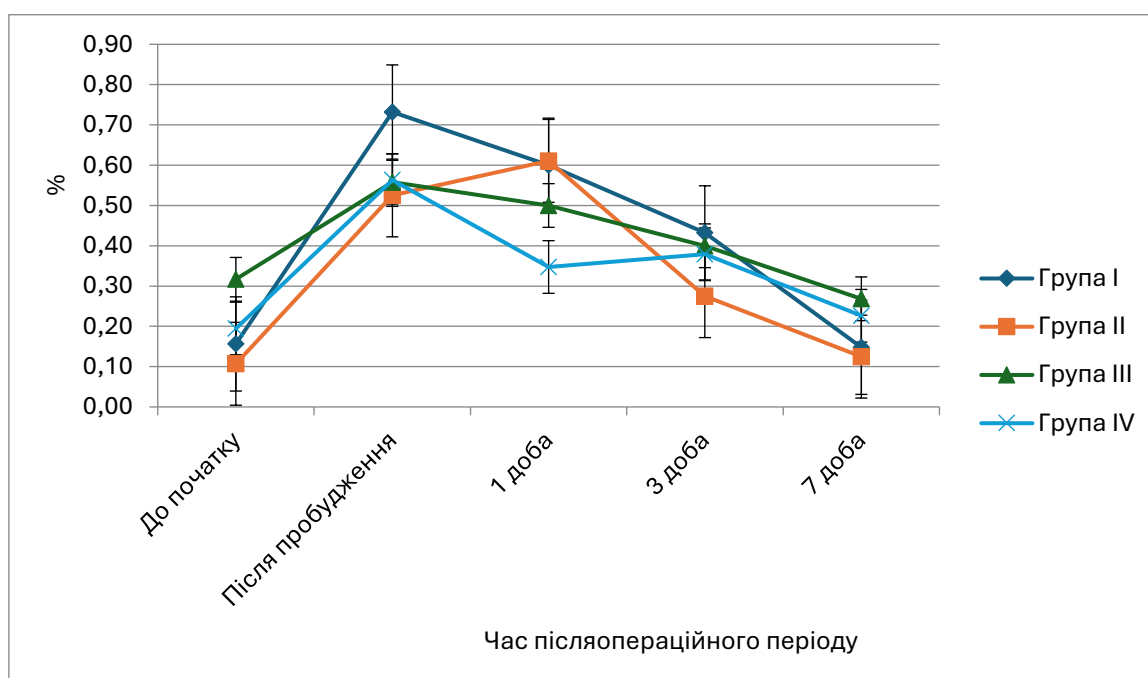


Рисунок 4.6 - Динаміка змін показників рівня (M (SD) 95% ДІ) паличкоядерних нейтрофілів (%) на різних етапах спостереження при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Щодо рівня моноцитів, їх початковий рівень значно різниться при порівнянні груп між собою ($p < 0,001$), що робить не релевантним порівняння груп за цим показником. Загалом зміни рівня моноцитів типові: зменшення показника на етапі після пробудження (за рахунок нейтрофільного здвигу лейкоцитарної формули) з наступним поступовим поверненням до початкових значень, або перевищення початкових значень (групи I та II).

Серед маркерів, що перш за все реагуються на стресові чиники, були досліджені рівні С-реактивного протеїну, кортизолу та прокальцитоніну на різних етапах післяопераційного спостереження за хворими.

Таблиця 4.6

Показники аналізу гострофазових маркерів у остежених пацієнтів, котрим виконувалась тотальна абдомінальна гістеректомія

Показники Me [25%,75%]	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	<i>p</i> _{I-IV} рівень
<i>С-реактивний протеїн (мг/л) у відповідний часовий проміжок після втручання</i>					
До втручання	1,15 [0,45; 2,02]	1,39 [0,52; 2,3]	3,48 [1,3; 4,97]	2,76 [1,2; 4,2]	<i>p</i> =0,370
Після пробудження	3,1 [0,87; 6,1] **####	1,96 [0,52; 2,41] *#	3,57 [1,37; 4,65]	2,79 [1,3; 4,3]	<i>p</i> =0,009
1 доба	24,07 [8,64; 50,7] ***####	57,22 [32,0; 89,9] ***####	24,49 [9,4; 33,4] ***####	10,25 [5,8; 10,8] ***####	<i>p</i> =0,005
3 доба	31,7 [29,7; 34,6] *####	69,47 [20,4; 81,2] **####	23,53 [6,5; 37,4] ###	13,16 [7,3; 16,6] *####	<i>p</i> =0,001
7 доба	9,31 [8,14; 10,5] ***####	26,92 [10,3; 37,7] ***####	12,58 [3,5; 12,1] ***####	6,1 [3,75; 7,8] ***####	<i>p</i> =0,001
<i>Кортизол (нмоль/л) у відповідний часовий проміжок після втручання</i>					
До втручання	274,2 [123,0; 428,2]	371,3 [301,0; 398,0]	412,5 [354,0; 442,8]	405,6 [378,4; 422,2]	<i>p</i> =0,233
Після пробудження	368,6 [283,4; 434,5] ***####	443,8 [339,0; 575,2] ***####	425,4 [384,3; 462,8]	427,0 [400,2; 437,5]	<i>p</i> =0,005

Продовження таблиці 4.6

1 доба	336,4 [260,7; 384,3] *####	371,0 [299,8; 420,0] **	521,3 [466,3; 608,4] *####	505,5 [469,5; 522,4] ***####	$p=0,001$
3 доба	387,7 [318,6; 431,4] *####	424,2 [319,2; 454,9] *####	545,4 [480,4; 606,6] *##	502,0 [468,8; 525,4] ###	$p=0,001$
7 доба	320,8 [330,5; 331,8] *#	361,4 [305,7; 387,0] #	451,1 [407,5; 492,3] ##	454,7 [432,5; 477,3] ###	$p<0,001$
Прокальцитонін (нг/мл) у відповідний часовий проміжок після втручання					
До втручання	0,023 [0,02; 0,03]	0,026 [0,02; 0,028]	0,026 [0,02; 0,03]	0,024 [0,02; 0,03]	$p=0,865$
Після пробудження	0,023 [0,02; 0,03]	0,028 [0,02; 0,03]	0,035 [0,02; 0,03]	0,026 [0,02; 0,03]	$p=0,009$
1 доба	0,109 [0,04; 0,197] ***####	0,134 [0,054; 0,169] **####	0,181 [0,116; 0,307] ***####	0,158 [0,108; 0,208] ***####	$p=0,01$
3 доба	0,053 [0,04; 0,08] ***####	0,104 [0,042; 0,164] *####	0,115 [0,08; 0,167] *####	0,117 [0,069; 0,121] **####	$p=0,144$
7 доба	0,025 [0,02; 0,03] ###	0,050 [0,03; 0,06] **####	0,074 [0,05; 0,078] **###	0,066 [0,043; 0,074] **###	$p=0,008$

Примітки: p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Т'юкі; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ порівняно з попереднім етапом; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ порівняно з початковим етапом за Т-критерієм Ст'юдента з поправкою Бонфероні

Початковий рівень С-реактивний протеїн у досліджуваних групах досить сильно різнився між собою ($p=0,370$), тому зміни цього показника та порівняння проводилось у відносних показниках. Загальна тенденція у всіх групах була подібною: завжди після пробудження показник залишався в межах референсних значень, далі в усіх, крім I та II групи, спостерігались максимальні значення (у I

та II групі спостереження максимум був відзначен на 3 добу після пробудження), після чого показник поступово зменшувався, але не досягав початкових значень.

Найбільший приріст на 1 добу після втручання зафіксовано у II групі, де він складав $\Delta 2819,4$ [1876,5; 3236,6] %, а найменший $\Delta 264,3$ [193,7; 312,1] % у IV групі. Також у III групі приріст був статистично меншим, ніж у I та II групах ($p_{I-III} < 0,001$). Через 7 добу після втручання найнижчий показник концентрації С-реактивного протеїну у венозній крові був зафіксований у пацієнтів IV групи, він був найбільш максимально наближений до початкового з-поміж усіх ($p_{I-IV} = 0,001$). Було виявлено кореляційний зв'язок між застосуванням інтратекального морфіну та зменшенням приросту С-реактивного протеїну ($r_s = -0,66$, $p < 0,001$), тож застосування інтратекального морфіну позитивно впливає на зменшення прозапальної активності організму, особливо в комбінації з епідуральним знеболенням.

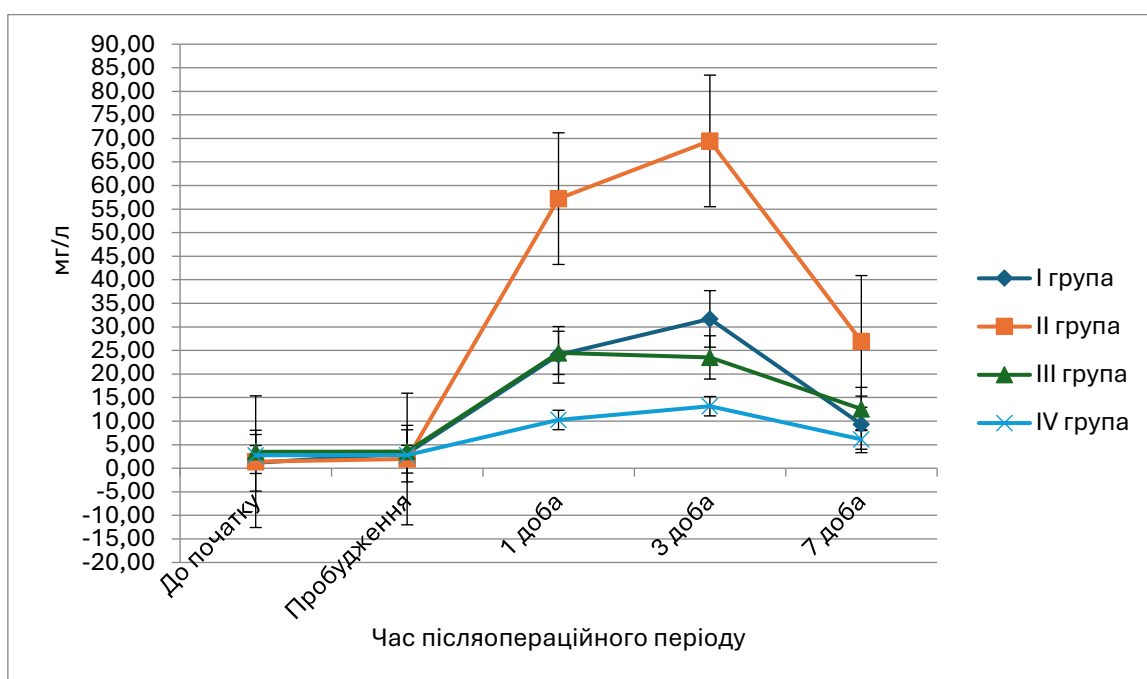


Рисунок 4.7 - Динаміка змін показників (Me [25%; 75%] 95% ДІ) рівня С-реактивного протеїну (мг/л) на різних етапах спостереження при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Рівень кортизолу теж на початковому етапі відрізнявся у групах спостереження суттєво, а також мав схожу динаміку зміни, як і концентрація С-реактивного протеїну, але, на відміну від останнього, протягом жодного з етапів спостереження не було зафіксовано вихід цього показника за межі референсних значень. Тож, незважаючи на деякі статистично значимі відмінності між групами на етапах спостереження, концентрація кортизолу у венозній крові не корелює з вибором методу анестезіологічного забезпечення та є неспецифічним показником з високою варіабельністю.

Рівень прокальцитоніну навпаки був майже ідентичним на початковому етапі в обстежених групах. Залишався майже незмінним після пробудження, після чого реєструвався максимум його концентрації на першу добу після втручання з поступовим зниженням (поверненням до початкового рівня у І групі) до початкового рівня протягом тижня. На кожному етапі, починаючи з 1 доби після втручання, рівень прокальцитоніну менше у І групі спостереження ($p < 0,05$). Тож рівень прокальцитоніну достовірно зростає при пункції субарахноїдального та епідурального простору.

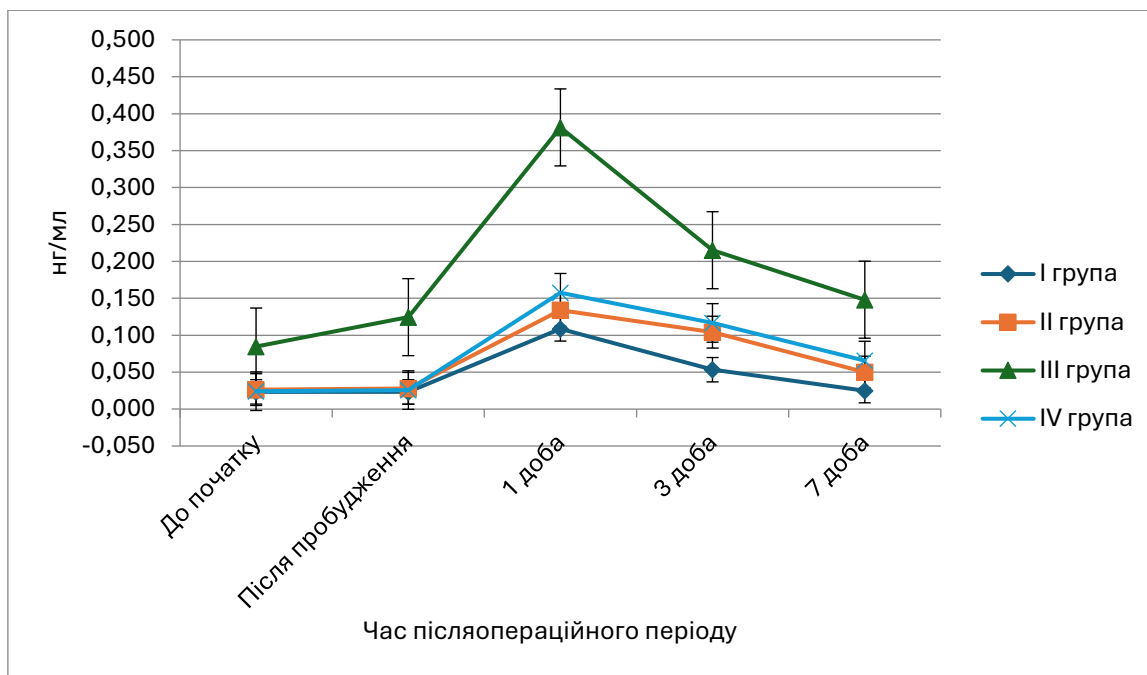


Рисунок 4.7 - Динаміка змін показників (Me [25%; 75%] 95% ДІ) рівня прокальцитоніну (нг/мл) на різних етапах спостереження при тотальній абдомінальній гістеректомії.

Висновки до розділу 4

Проведений порівняльний статистичний аналіз різних варіантів анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії показав ефективність анестезії з використанням морфіну 100 мкг інтратекально та, особливо, одночасного використання інтратекального морфіну та епідурального знеболення бупівакаїном, через стабільний контрольований стан системної гемодинаміки та адекватного рівня седатії та ноциції на різних етапах анестезіологічного забезпечення хірургічного втручання ($p < 0,001$).

Існує схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні інтратекальних опіоїдів, проте, незважаючи на це, доведено, що використання таких підходів мультимодальної анестезії дозволяють показникам гемодинаміки (САТ, ЧСС) бути компенсованими та керованими під час оперативного втручання.

При дослідженні кореляційних зв'язків показника індекса аналгезії та ноцицепції були знайдені такі закономірності: між дозою фентанілу та показником ANI на 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) існує пряма залежність (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s=0,64$, $p<0,05$) у I та II групах, це свідчить, що у цих групах є надмірне використання фентанілу для досягнення контролю інтраопераційного болю; в той час у III та IV групах на цих же етапах існує обернена залежність між фентанілом та індексом ANI ($r_s=-0,61$, $p<0,005$), що підтверджує раціональність застосування дослідної схеми мультимодальної анестезії, як малоопіоїдної техніки.

Глибина анестезії за показником BIS суттєво не відрізняється у групах дослідження, що говорить про оптимальний менеджмент анестезії впродовж операції тотальної абдомінальної гістеректомії у пацієнтів усіх груп.

Симультантне використання технологій ANI та BIS моніторингу довело наявність позитивного впливу досліджених методів анестезіологічного забезпечення з використанням інтратекального морфіну та, особливо, поєднання інтратекального морфіну з епідуральним знеболенням, для оптимального менеджменту інтраопераційної ноцицепції та седації та є надійним регулятором застосування опіоїдів інтраопераційно, що призводить до зменшення потреби в останніх.

Вивчення запальної відповіді організму після операції тотальної абдомінальної гістеректомії показало, що загалом протягом усіх етапів спостереження, крім 7 доби після втручання зберігається тенденція до більш низьких показників лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів у II та IV групах, в порівнянні з I та III, що свідчить на користь використання епідурального знеболення в контексті прискореної реабілітації пацієнтів.

Було виявлено кореляційний зв'язок між застосуванням інтратекального морфіну та зменшенням приросту кортизолу ($r_s=-0,66$, $p<0,001$), тож застосування інтратекального морфіну позитивно впливає на зменшення прозапальної активності організму, особливо в комбінації з епідуральним

знеболенням. В той же час рівень прокальцитоніну достовірно зростає при пункції субарахноїдального та епідурального простору, ($p < 0,05$). Проте клінічного значення у прирості цього показника не відзначається.

Найкращі результати серед досліджених схем анестезіологічного забезпечення спостерігались при застосування 100 мкг розчину морфіну гідрохлориду інтратекально. Проте одночасне застосування інтратекального морфіну та епідурального знеболення мали ще більше позитивних наслідків для пацієнтів.

Розділ написаний за матеріалами власних досліджень:

1. Осадча В, Кобеляцький Ю. ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПЕРЕБІГ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. clinical [інтернет]. 30, Грудень 2024 [цит. за 27, Березень 2025];(2):88-92. доступний у: <https://journals.mgu.od.ua/index.php/clinical/article/view/114>.
2. Осадча В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Порівняння методів опіоїд-лімітуючої анестезії в пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325350>.
3. ОСАДЧА, В., КОБЕЛЯЦЬКИЙ, Ю. (2025). ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (1(110)), 81–86. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(110\).2025.326005](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(110).2025.326005).

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТРОЛЮ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

5.1 Ефективність контролю болю у післяопераційному періоді при різних методах анестезіологічного забезпечення

Середній час до першої потреби у знеболенні з-поміж усіх груп склав 3,1 [1,0; 5,0] годин. Але була виявлена значна різниця між групами. Так, пацієнтки контрольної (I) групи потребували у першом знеболенні після оперативного втручання через 1,8 [1,0; 2,0] годин. Пацієнтки III групи потребували у знеболенні через 2,0 [1,5; 2,0] – немає статистично достовірної різниці між I та III групами ($p > 0,05$). Проте у II групі цей показник склав 2,8 [2,0; 3,5] годин, що достовірно довше ніж у I та III групах ($p < 0,05$). Наостанок, найбільш довгий час до першої потреби у аналгетиках було виявлено у пацієнтів IV групи, де він склав 5,7 [5,0; 6,0] годин

Таблиця 5.1

Середні показники Me [25%;75%] часу до першої потреби у знеболенні у обстежених пацієнток

-	Усі обстежені	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
Час першої потреби у знеболенні, години	3,1 [1,0; 5,0]	1,8 [1,0; 2,0]	2,8 [2,0; 3,5]	2,0 [1,5; 2,0]	5,7 [5,0; 6,0]	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-IV} < 0,001$ $p_{II-III} = 0,112$ $p_{III-IV} < 0,001$

Примітки. Індекс біля p рівня – номер групи; p – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса; попарні порівняння за критерієм Данна.

Отже достовірно, що використання комбінації інтратекального морфіну у дозі 100 мкг з епідуральною анестезією бупівакаїном, значно пролонгує час першої потреби у знеболенні ($p_{I-IV} < 0,001$).

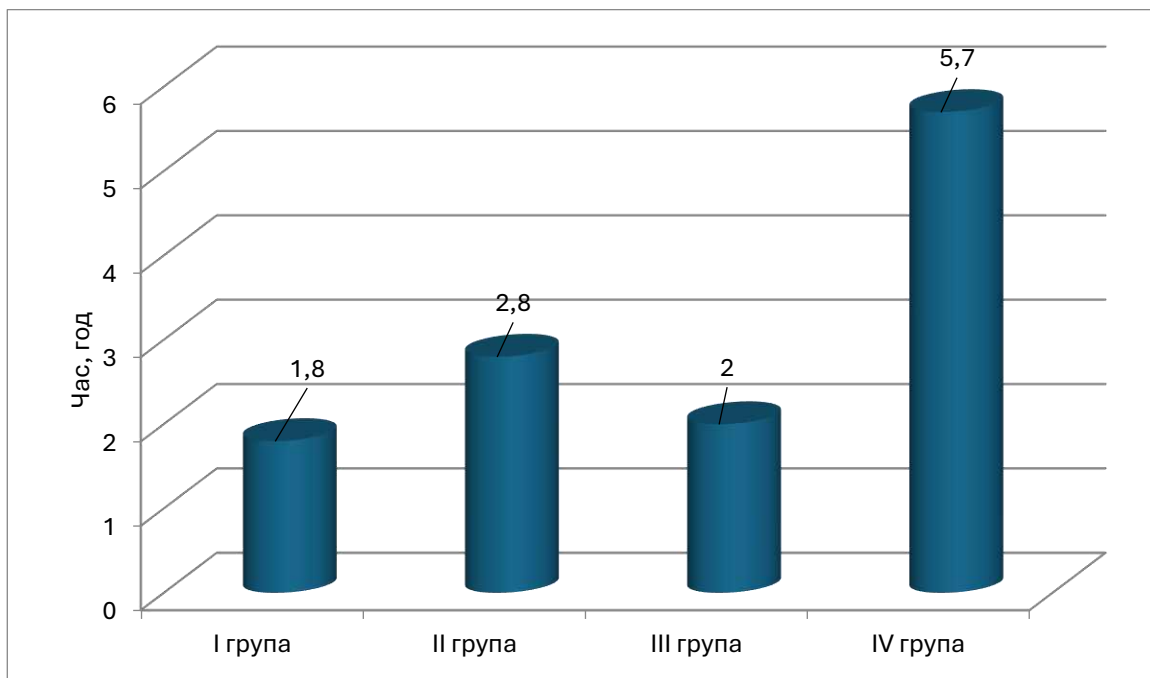


Рисунок 5.1 - Середній час (годин) до першої потреби у знеболенні у обстежених пацієнтів після тотальної абдомінальної гістеректомії.

Час активізації пацієнтів не відрізнявся у досліджених групах при порівнянні: у I групі він становив 8,2 (0,1) годин, у II – 8,1 (0,1) годин, III – 8,1 (0,1) годин, та у IV – 7,9 (0,1) годин.

Порівнюючи показник інтенсивності больових відчуттів за шкалою ВАШ, сильний біль (7 та більше балів) було зафіксовано лише серед пацієнтів I групи, в усіх інших спостережених рівень болю був оцінений як помірний та легкий (0-6 балів за візуальною аналоговою шкалою). Середні показники Me [25%; 75%] ВАШ на етапах післяопераційного спостереження представлені у табл. 5.2, рис. 5.2.

Середні показники Me [25%;75%] показників ВАШ на різних етапах спостереження у обстежених пацієнток

Періоди спостереження	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
Пробудження	4,0 [3,0;5,0]	1,0 [0; 2,5]	3,0 [2,0;4,0]	1,0 [0; 1,0]	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}<0,005$
Через 3 години	4,0 [3,0; 4,0]	3,0* [2,0; 4,0]	2,0* [2,0; 3,0]	1,0 [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,08$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}<0,05$
Через 6 годин	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0* [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,212$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}=0,087$ $p_{III-IV}<0,001$
Через 9 годин	3,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 3,0]	1,0* [1,0; 1,0]	0 [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,115$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}<0,001$
Через 12 годин	3,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0* [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,487$ $p_{I-IV}<0,005$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}=0,924$

Продовження таблиці 5.2

Через 16 годин	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0* [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,689$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}<0,05$
Через 20 годин	2,0 [2,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0* [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,328$ $p_{I-IV}<0,05$ $p_{II-III}<0,722$ $p_{III-IV}=0,936$
Через 24 години	1,0* [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0* [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,685$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}=0,708$ $p_{III-IV}<0,001$
Через 48 години	0,5* [0; 1,0]	0,5* [0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0 [0; 1,0]	$p_{I-II}=0,864$ $p_{I-IV}<0,001$ $p_{II-III}<0,05$ $p_{III-IV}<0,001$

Примітки. p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Данна; Індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$ порівняно з попереднім рівнем за T критерієм Вілкоксона

Після пробудження рівні болю за візуальною аналоговою шкалою були найвищими у I та III групах (4,0 [3,0; 5,0] балів та 3,0 [2,0; 4,0] балів відповідно) та найменшими у II та IV групах (1,0 [0; 2,5] балів та 1,0 [0; 1,0] балів відповідно). Тож використання епідурального знеболення на кінцевих етапах оперативного втручання призводить до значного зменшення показника інтенсивності больових відчуттів за ВАШ після пробудження, $p<0,001$.

Через 3 та 6 годин після оперативного втручання бали за ВАШ у пацієнтів контрольної групи залишаються сталими та не відрізняються від показника після пробудження (4,0 [3,0; 4,0] балів). У пацієнтів II групи через 3 та 6 годин цей показник склав 3,0 [2,0; 4,0] балів, що більший за початковий. Це

пояснюється припиненням дії введеної дози бупівакаїну і вимагало повторного болюсу, проте показник ніколи не перевищував поріг «сильного» болю за ВАШ.

В групах, де використовувався інтратекальний морфін, через 3 та 6 годин відбувається значне зменшення показника інтенсивності больових відчуттів за ВАШ. Особливо у IV групі, де він складав у середньому 0 [0; 1,0] балів через 6 годин після проведеної тотальної абдомінальної гістеректомії.

На кожному з наступних етапів спостереження, крім через 24 та 48 годин, спостерігається статистично значуща різниця ($p < 0,05$) у зменшенні балів за ВАШ у групах, де використовувався інтратекальний морфін.

Тож, проаналізувавши кількісні показники отриманих балів за ВАШ у обстежених хворих після проведеної тотальної абдомінальної гістеректомії, отримані результати, котрі підтверджують мету дисертаційної роботи: використання епідурального введення розчину бупівакаїну 0,25% на кінцевих етапах оперативного втручання значно зменшує ($p < 0,001$) суб'єктивне відчуття болю після пробудження і дозволяє контролювати біль в межах «легкого-середнього» протягом усього раннього післяопераційного періоду. В той час, використання 100 мкг розчину морфіну гідрохлориду інтратекально дозволяє найдійно контролювати больові почуття пацієнтів в межах «легкого» болю (0-3 бали за ВАШ), починаючи з 3 годин після оперативного втручання. А комбіноване використання, як епідурального знеболення, так і інтратекального введення, дозволяє отримати найліпші результати у контролі болю в ранньому післяопераційному періоді.

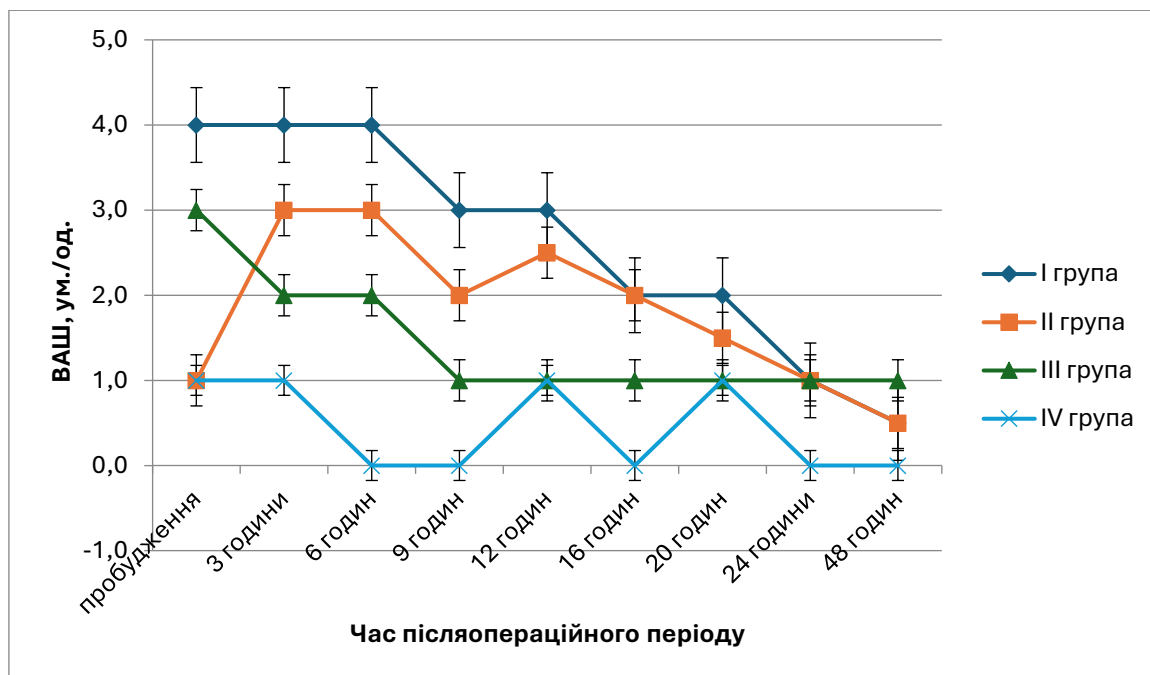


Рисунок 5.2 - Середні показники (Me [25%; 75%] 95% ДІ) інтенсивності больових відчуттів за ВАШ (ум.од.) у обстежених пацієнтів після тотальної абдомінальної гістеректомії.

Щодо якісних показників інтенсивності болю за ВАШ у контрольній групі сильний біль (7 та більше балів за ВАШ) відчувала 1 пацієнтка – 4% обстежених пацієнтів, помірний біль (4-6 балів) був зафіксований у 92% жінок хоча б раз протягом спостереження. У II групі сильний біль не був зафіксований у жодної з обстежених жінок, помірний біль за ВАШ хоча б раз був зафіксований у 50% жінок, та у інших 50% цей показник не виходив за рамки легкого болю (0-3 бали за ВАШ).

У III групі спостереження також сильний біль не було зафіксовано у жодної з пацієнток, помірний біль відчували 15,8% жінок, тоді як у інших 84,2% біль контролювався в межах «легких» значень. У IV групі 100% жінок відчували лише легкий біль на кожному з етапів післяопераційного спостереження (табл. 5.3).

**Частка жінок (%) з прийнятним рівнем болю (менше 33 мм) після
тотальної абдомінальної гістеректомії.**

Періоди спостереження	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	p рівень
Пробудження	40,0	92,9	63,2	100,0	$p < 0,005$
Через 3 години	28,0	53,6	89,5	100,0	$p < 0,01$
Через 6 годин	48,0	64,3	100,0	100,0	$p < 0,01$
Через 9 годин	68,0	85,7	100,0	100,0	$p < 0,05$
Через 12 годин	88,0	96,4	100,0	100,0	$p > 0,5$
Через 16 годин	100,0	92,9	100,0	100,0	$p > 0,5$
Через 20 годин	100,0	100,0	100,0	100,0	$p > 0,5$
Через 24 години	100,0	100,0	100,0	100,0	$p > 0,5$
Через 48 години	100,0	100,0	100,0	100,0	$p > 0,5$

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

Пацієнтки першої групи потребували у внутрішньом'язовому введенні морфіну через гострий біль (5 балів та вище за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)) у 56% випадків (рис. 5.3), тоді, як пацієнтки II групи — 21,4%, пацієнтки III групи - у 15,7%, та IV групи - у 0% . Порівнявши за критерієм Хі-квадрат отримуємо статистично значущу різницю ($p_{I-IV} = 0,004$ Отже, доза

наркотичних анальгетиків, що використовуються у післяопераційному періоді, значно менша у дослідних групах у порівнянні з контрольною, що підтверджує актуальність застосування дослідних схем мультимодальної анестезії в розрізі ефекту збереження опіоїдів.

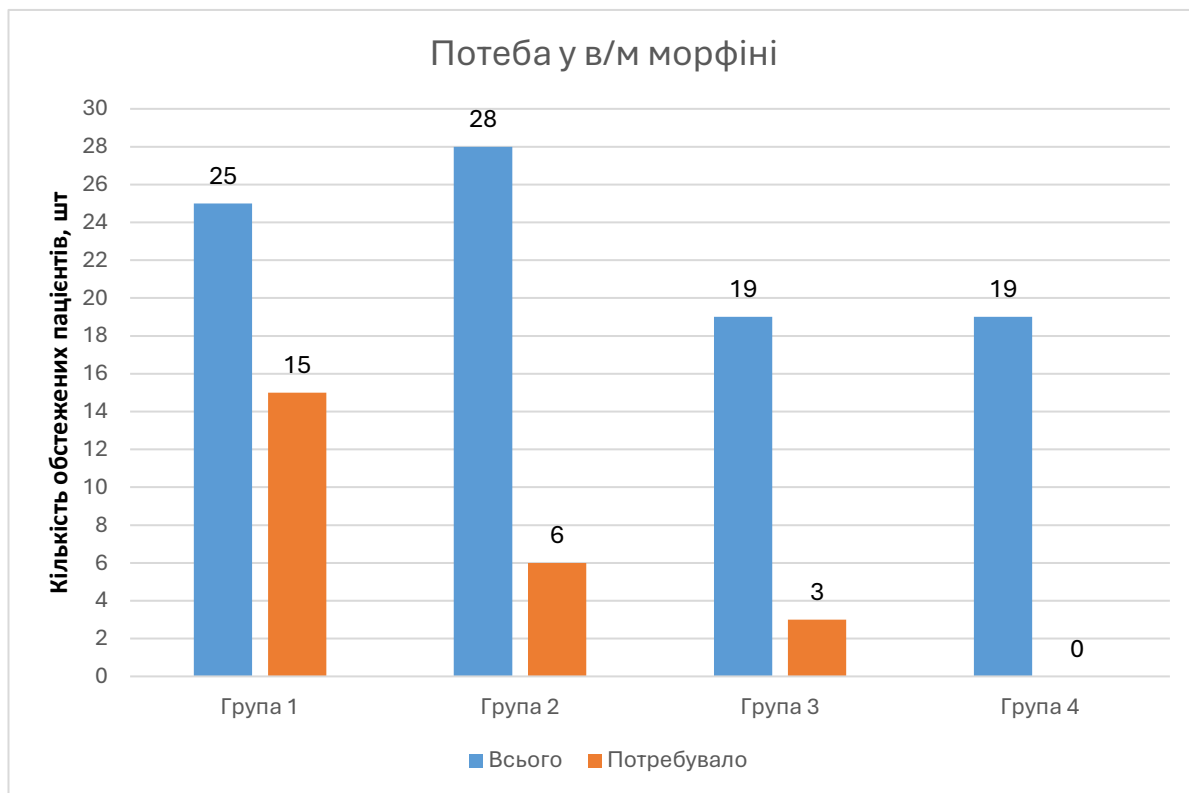


Рисунок 5.3 - Кількість жінок, що потребували внутрішньом'язового введення морфіну у післяопераційному періоді після тотальної абдомінальної гістеректомії.

Пацієнтки першої групи мали післяопераційну нудоту та блювання у 46% випадків (рис. 5.4), тоді, як пацієнтки II групи — 35,7%, пацієнтки III групи - у 21,6%, та IV групи - у 10,5%. Частота виникнення нудоти та блювання у післяопераційному періоді значно менша у основних дослідних групах, що говорить на користь включення додаткових компонентів анальгезії. Найнижчий показник фіксується у комбінації компонентів.

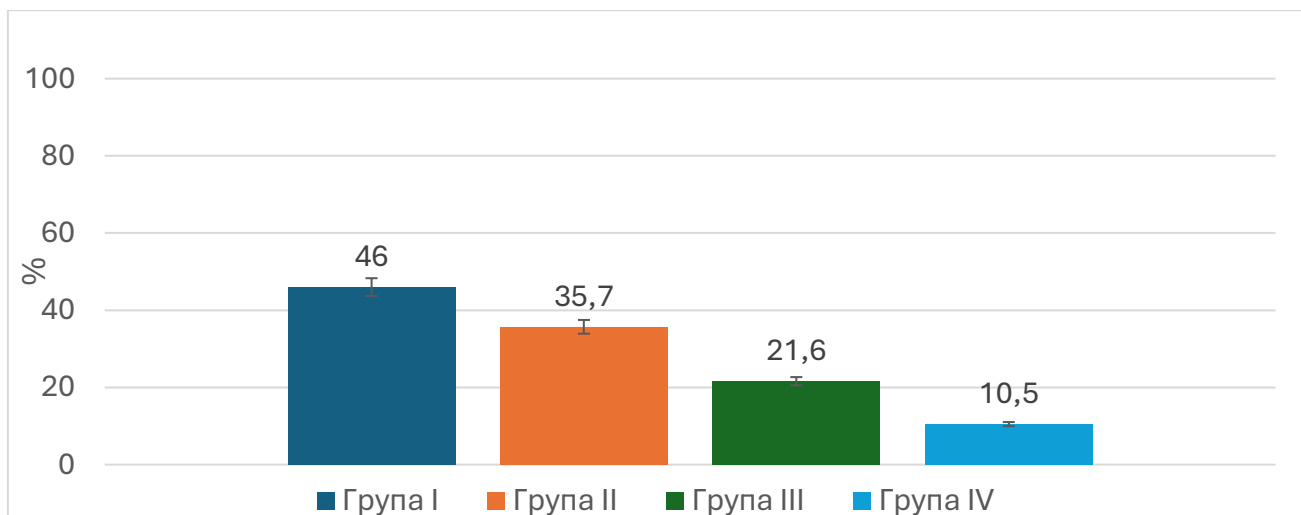


Рисунок 5.4 - Відсоток жінок, у яких виникали нудота та блювання у післяопераційному періоді після тотальної абдомінальної гістеректомії.

5.2 Зв'язок рівня інтенсивності болю в післяопераційному періоді з характеристиками анестезіологічного забезпечення

Вивчаючи кореляційні зв'язки показника ВАШ (табл 5.4) було встановлено, що найбільшу асоціацію він має з часом першої потреби у знеболенні після проведеного оперативного втручання, $r_s = -0,74$ ($p < 0,001$).

Сильна кореляція була виявлена між застосуванням епідурального введення 0,25% розчину бупівакаїну з показником ВАШ після пробудження, $r_s = 0,92$ ($p < 0,001$). А також сильний прямий кореляційний зв'язок виявлено між застосуванням інтратекального морфіну та рівнем болю за ВАШ, починаючи з 3 години після оперативного втручання, $r_s = 0,88$ ($p < 0,001$), що доводить основні тези виконаної роботи, щодо післяопераційного контролю болю.

Показник індекса аналгезії та ноцицепції на останніх етапах оперативного втручання (6 та 7 етапи в дослідженні) обернено корелює з показником ВАШ після пробудження, $r_s = -0,54$ ($p < 0,001$).

Серед лабораторних показників сильних кореляційних зв'язків з рівнем ВАШ виявлено не було, проте існуючі тенденції представлені у таблиці 5.4.

Кореляційні зв'язки результатів дослідження з рівнем болю за ВАШ у обстежених хворих – коефіцієнти рангової кореляції Спірмена r_s

Показники	I група (n=25)	II група (n=28)	III група (n=19)	IV група (n=19)	Усі обстежені
ВАШ на момент пробудження					
Перше знеболення	-0,60 (0,002)	-0,31 (0,043)	-0,53 (0,004)	-0,26 (0,02)	-0,74 (<0,001)
Фентаніл	-0,37 (0,06)	0,26 (0,112)	0,32 (0,039)	0,61 (0,037)	0,53 (<0,001)
САТ	-0,12 (0,355)	-0,15 (0,412)	0,11 (0,666)	0,15 (0,544)	0,27 (0,006)
ЧСС	-0,21 (0,443)	-0,11 (0,256)	0,21 (0,241)	0,26 (0,322)	0,41 (0,001)
ANI	-0,54 (0,045)	-0,36 (0,066)	-0,29 (0,336)	-0,64 (0,005)	-0,54 (<0,001)
BIS	-0,44 (0,048)	-0,36 (0,736)	-0,22 (0,583)	-0,16 (0,222)	0,11 (0,429)
ВАШ на 1-шу добу після операції					
Лейкоцити	0,02 (0,101)	-0,03 (0,369)	0,09 (0,897)	0,02 (0,314)	0,18 (0,071)
Нейтрофіли	-0,10 (0,673)	0,12 (0,777)	-0,15 (0,414)	-0,23 (0,467)	-0,08 (0,428)
Моноцити	-0,19 (0,613)	0,04 (0,927)	-0,10 (0,322)	0,21 (0,265)	0,24 (0,008)
С-РП	0,26 (0,218)	0,34 (0,098)	0,26 (0,117)	0,35 (0,151)	0,38 (0,003)
Прокальцитонін	0,32 (0,223)	0,3 (0,142)	0,28 (0,318)	0,34 (0,084)	0,28 (0,011)
Кортизол	0,41 (0,021)	0,37 (0,465)	0,38 (0,072)	0,36 (0,111)	0,52 (<0,001)

Доза наркотичного анальгетика (табл. 5.5) за критерієм Манна-Уїтні статистично не відрізняється у всіх чотирьох групах, $p_{I-IV}=0,285$, тоді, як доза інгаляційного анестетика менша у II та IV групі ($p_{I-IV}=0,034$). Доза фентанілу має середній за силою кореляційний зв'язок з показником болю за ВАШ $r_s=0,53$ ($p<0,001$).

Середні показники (Me [25%;75%]) використання препаратів для наркозу

Характеристики	Група I	Група II	Група III	Група IV	p_{I-IV}
Доза севофлюрана, Мл	50,3 [44; 60]	41,8 [34; 48,8]	47,7 [42; 56]	41,6 [36; 48]	0,034
Доза фентанілу, мл	12,6 [10; 14]	11,2 [10; 12]	12,0 [10; 14]	12,0 [10; 16]	0,285

Принципово, використання морфіну внутрішньом'язово з метою знеболення у післяопераційному періоді призводить до збільшення балів за ВАШ, $r_s=0,58$ ($p<0,005$). Це є також проявом феномену опіоїд-індукованої гіпералгезії.

Отриманий негативний ефект нелімітованого використання опіоїдів підтверджує факт необхідності використання моделей ММА та концепцій малоопіоїдної анестезії. А отримані результати свідчать, що запропановані дослідні схеми анестезіологічного забезпечення відповідають цим критеріям.

Висновки до розділу 5

Тотальна абдомінально гістеректомія є великим за обсягом оперативним втручанням з високим рівнем післяопераційного болю. Тому адекватний післяопераційний контроль аналгезії є необхідною умовою пришвидшеної реконвалесценції пацієнток. Використання у комплексі інгаляційної анестезії інтратекального морфіну у дозуванні 100 мкг ізольовано, а також особливо у комбінації з епідуральним знеболенням, довело свою надійну ефективність у досягненні мети адекватної періопераційної аналгезії.

Дослідна схема, що використовувалась у IV групі спостереження, асоціювалась з більш тривалим часом до першої потреби у знеболенні 5,7 (0,3) години, що порівняно з іншими групами має найдовший час, $p<0,001$. Найбільш показово запропанована схема впливала на показник суб'єктивної

оцінки болю за ВАШ. На кожному з етапів післяопераційного спостереження, крім 2 доби спостереження, відмічалась статистично значуща різниця ($p < 0,005$) у зменшенні болю за ВАШ на 2-3 бали. Абсолютно всі пацієнтки цієї групи протягом кожного з етапів спостереження оцінювали біль як легкий. Жодна з пацієнток IV групи не потребувала введення з метою аналгезії морфіну внутрішньом'язово, що сильно зменшує негативні прояви його застосування у інших групах ($p < 0,005$).

Отримані дані свідчать, що використання інтратекального морфіну у дозуванні 100 мкг у комбінації з епідуральним знеболенням 0,25% розчином бупівакаїну є найбільш раціональною схемою мультимодальної анестезії у пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Осадча В, Кобеляцький Ю. ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПЕРЕБІГ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТOMІЇ. clinical [інтернет]. 30, Грудень 2024 [цит. за 27, Березень 2025];(2):88-92. доступний у: <https://journals.mgu.od.ua/index.php/clinical/article/view/114>.
2. Осадча В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Порівняння методів опіоїд-лімітуючої анестезії в пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325350>.
3. ОСАДЧА, В., КОБЕЛЯЦЬКИЙ, Ю. (2025). ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТOMІЇ. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (1(110), 81–86. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(110\).2025.326005](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(110).2025.326005).)

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гінекологічні захворювання у жінок репродуктивного віку, а також у постменопаузі, що вимагають радикального хірургічного лікування, є дуже поширеними як у світі, так і в Україні. Незважаючи на те, що зараз активно впроваджуються методики кресервативного та малоінвазивного лікування низки захворювань гінекологічного профілю, тотальна абдомінальна гістеректомія є другою за поширеністю в структурі гінекологічних операцій, поступаючись лише найдрівнішій операції людства – кесарському розтину. Гістеректомія є великим за обсягом хірургічним втручанням, пов'язаним зі значною зміною анатомії малого тазу жінки, значним рівнем післяопераційного болю та нерідкісним є розвиток післяопераційних ускладнень. Ці ускладнення, у тому числі, можуть бути викликані не через хірургічне втручання, а й анестезіологічним супроводом.

Анестезіологічне забезпечення тотальної абдомінальної гістеректомії призводить до численних викликів анестезіологам, що базуються на балансі між адекватною анестезією і аналгезією та розвитком небажаних побічних ефектів від препаратів для анестезії, в першу чергу від опіоїдів, які використовуються задля досягнення ефективного контролю інтраопераційної ноцицепції. Рішенням, що дозволяє чинити опір цим викликам є застосування принципів мультимодальної анестезії з використанням малоопіоїдних методик.

Існує потужна доказова база, заснована на численних дослідженнях з високою достовірністю, щодо застосування підходів мультимодальної анестезії та її переваг над стандартними схемами знеболення [30]. Проте, нажаль, прихильність та використання цих методик лікарями-анестезіологами є недостатньою не тільки в контексті тотальної абдомінальної гістеректомії, а й

усієї хірургії загалом. Це вимагає оптимізації та більшої стандартизації анестезіологічного забезпечення у хірургічних хворих та, зокрема, у жінок, котрим планується тотальна абдомінальна гістеректомія.

Існує велика кількість недоліків при застосуванні класичної схеми анестезіологічного забезпечення з використанням стандартних доз опіоїдів [35], що в першу чергу є побічними ефектами опіоїдних аналгетиків: Післяопераційна нудота та блювання, седативний ефект, констипація, збільшення показників болю за ВАШ, розвиток феномену опіоїд-індукованої гіпералгезії, розвиток хронічного післяопераційного тазового болю. Це все є нагальною проблемою сучасної анестезіології, що вимагає вирішення.

Травматичність і суттєва зміна анатомії, що призводить до значного больового синдрому при операціях на малому тазі, зокрема при тотальній абдомінальній гістеректомії, а також недоліки застосування опіоїдних аналгетиків вимагають пошуку та розробки оптимального методу анестезії та аналгезії, що призведе до нівелювання цих небажаних ефектів та пришвидшить реабілітацію і реконвалесценцію пацієнтів.

Аналізуючи різноманітні літературні джерела та дослідження, доведено беззаперечні переваги малоопіоїдних методів анестезії [45], але, незважаючи на них, не існує єдиного консенсусу щодо вибору ад'ювантних компонентів та їх ефективність у порівнянні між собою. Дискутабельним є питання щодо вибору найбільш оптимального методу в рамках концепції мультимодальної анестезії.

Існує низка досліджень [39-44] з високим рівнем доказовості, в яких вказується ефективність застосування інтратекального морфіну у дозуванні 100 мкг та епідурального знеболення розчином бупівакаїну у якості компонентів ММА. Існують докази, що введення інтратекально розчину морфіну 100 мкг значно зменшують потребу у використанні опіоїдних аналгетиків у післяопераційному періоді, подовжує час до першого знеболення, пролонговано знижує інтенсивність больових відчуттів. Також епідуральне знеболення дозволяє ефективно контролювати біль у післяопераційному періоді, зменшує

використання інгаляційних анестетиків, запобігає післяопераційній нудоті та блюванню.

З урахуванням вищевказаних положень в залежності від варіанту інтраопераційного знеболення пацієнтки були розподілені на чотири групи: у хворих I групи проводилась інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ; у хворих II групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією епідурально вводився бупівакаїну 0,25% - 10 мл та здійснювалось повторне введення препарату за 10 хв до кінця операції; у хворих III групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією вводився морфін 100 мкг інтратекально; у хворих IV групи на тлі інгаляційної анестезії (севофлюран + фентаніл) з ШВЛ перед індукцією використовувалась комбінація морфіну 100 мкг інтратекально та епідуральне знеболення розчином бупівакаїну 0,25%.- 10 мл перед операцією та за 10 хв до кінця оперативного втручання.

Інтратекальне введення морфіну проводилося з урахуванням його потенційних переваг в контексті знеболювального ефекту та ефекту зменшення споживання опіоїдів у постопераційному періоді.

Адитивні ефекти та синергічна дія препаратів, що потенціуює її ефекти та дозволяє зменшити її дозування, обумовлює раціональність використання комбінації компонентів аналгезії. Дослідження останніх років у сфері абдомінальної хірургії використовують саме комбінацію цих компонентів.

У I контрольній групі, де застосовувалась інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) на тлі штучної вентиляції легень, після проведеного аналізу показано, що цей режим не є оптимальним при проведенні тотальної абдомінальної гістеректомії. Незважаючи на прийнятний контроль сатурації та показників гемодинаміки, контроль інтраопераційної аналгезії, згідно показника ANI не можна вважати оптимальним через великий відсоток випадків коли цей індекс перевищував або не досягав оптимальних для цього методу оцінки значень. Показник ANI нижче 30 ум.од., що відповідає сильному болю, було

zareєстровано у 7 пацієнтів (28%) і вимагало інтраопераційної корекції шляхом введення фентанілу. Зростання показник ANI вище 70 ум.од., що свідчило про виникнення стану гіпералгезії, на 6 (перітонізація) етапі оперативного втручання спостерігалось у 15 (60%) пацієнтів, а на 7 (ушивання шкіри) – у 16 (64%) жінок. Також, помірний та сильний біль (5 та більше балів за ВАШ) у перші години після операції відчувало 15 (60%) жінок, що потребувало у застосуванні з метою післяопераційної аналгезії розчину морфіну гідрохлориду 10 мг. Це призводило до виникнення небажаних ефектів, таких як післяопераційна нудота (виникла у 46% жінок).

Було зареєстровано виражений вплив тотальної абдомінальної гістеректомії на тлі інгаляційної анестезії севофлюраном з ШВЛ на показники «білої» крові та маркери запалення. Так, після пробудження статистично достовірно рівень лейкоцитів збільшується на 146,5% від початкового рівня ($p < 0,001$), на наступну добу він перевищував показник до операції в середньому на 87,8% ($p < 0,001$). Аналогічна картина з максимумом приросту в 49,3% ($p < 0,001$) після пробудження та тенденцією до майже повного відновлення на 7 добу ($\Delta_7 = +7,1\%$, $p_7 = 0,022$) спостерігається і для рівня нейтрофілів. Між рівнем кортизолу після пробудження зберігається помірної сили кореляційний зв'язок з болем за ВАШ протягом 1 доби ($r_s = 0,53$, $p = 0,045$).

Це пояснюється дослідженими у останні роки ефектами від застосування наркотичних аналгетиків: використання високих доз опіоїдів під час хірургічного втручання може спричинити розвиток опіоїд-індукованої гіпералгезії, толерантності та інших неменш важливих небажаних ефектів, як депресія дихання, затримка сечі, закреп, свербіж шкіри, післяопераційна нудота та блювання.

Проведений порівняльний статистичний аналіз різних схем анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії: інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) на тлі ШВЛ (I група), інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) на тлі ШВЛ з використанням

епідурального бупівакаїну (II група), інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) на тлі ШВЛ з використанням інтратекального морфіну (III група) та інгаляційна анестезія (севофлюран + фентаніл) на тлі ШВЛ з комбінованим використанням інтратекального морфіну та епідурального бупівакаїну (IV група) довів ефективність застосування підходів малоопіюючої анестезії через стабільний показник насичення крові кислородом (SpO_2), відсутність суттєвих клінічно значущих змін гемодинаміки (деяка схильність до гіпотензії та брадикардії, які залишаються контрольованими), стабільну глибину анестезії (показник BIS лишався в межах оптимальних значень 40-60 ум.од.), адекватний рівень інтраопераційної ноцицепції (індекс ANI у III та IV групах має більш раціональні показники), збільшення часу до першої потреби у знеболюючих препаратах у післяопераційному періоді та суттєвому зменшенню інтенсивності болю у післяопераційному періоді ($p < 0,001$).

Існуюча схильність до гіпотензії та брадикардії при застосуванні інтратекальних опіюючів не становить загрози та є контрольованою протягом усього періоду оперативного втручання. Подібні висновки зробили й автори закордонних досліджень [93]. Зміни гемодинамічних параметрів за використання інтратекальних опіюючів є передбачувальними, не є критичними та піддаються корекції інтраопераційно [94].

Загалом залежність дози морфіну при його введенні інтратекально та частотою виникнення побічних дії є контраверсійним. Деякі дослідження показують відсутність кореляції між дозуванням морфіну та частотою виникнення побічних дій [95]. У інших же дослідженнях такий зв'язок було отримано [96]. Ми вважаємо, що все ж таки існує залежність між дозуванням та побічними ефектами, тому використовували мінімальну концентрацію морфіну, яка призводила до бажаних ефектів у інших роботах [97, 98, 99].

Глибина анестезії за показником BIS суттєво не відрізняється у групах дослідження, що говорить про оптимальний менеджмент анестезії впродовж операції тотальної абдомінальної гістеректомії у пацієнтів усіх груп.

При дослідженні кореляційних зв'язків показника індекса аналгезії та ноцицепції були знайдені такі закономірності: між дозою фентанілу та показником ANI на 6 (перітонізація) та 7 (ушивання шкіри) існує пряма залежність (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $r_s=0,64$, $p<0,05$) у I та II групах, це свідчить, що у цих групах є надмірне використання фентанілу для досягнення контролю інтраопераційного болю; в той час у III та IV групах на цих же етапах існує обернена залежність між фентанілом та індексом ANI ($r_s=-0,61$, $p<0,005$), що підтверджує раціональність застосування дослідної схеми мультимодальної анестезії, як малоопіоїдної техніки.

Симультантне використання технологій ANI та BIS моніторингу довело наявність позитивного впливу досліджених методів анестезіологічного забезпечення з використанням інтратекального морфіну та, особливо, поєднання інтратекального морфіну з епідуральним знеболенням в комплексі інгаляційної анестезії, для оптимального менеджменту інтраопераційної ноцицепції та седації та є надійним регулятором застосування опіоїдів інтраопераційно, що призводить до зменшення потреби в останніх.

Важливість застосування технологій ANI та BIS підтверджена багатьма дослідженнями [100, 101, 102]. Ці методики дозволяють об'єктивізувати та персоніфікувати потреби кожного пацієнта у препаратах для анестезії. Це дозволяє зробити їх використання більш раціональним, перш за все зменшуючи медикаментозну поліпрагмазію, що в кінцевому результаті призводить до більш швидкого відновлення пацієнтів [103].

Вивчення запальну відповідь організму після операції тотальної абдомінальної гістеректомії показало, що загалом протягом усіх етапів спостереження, крім 7 доби після втручання зберігається тенденція до більш низьких показників лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів у II та IV групах, в порівнянні з I та III, що свідчить на користь використання епідурального знеболення в контексті прискореної реабілітації пацієнтів.

Подібних висновків при використанні епідуральної аналгезії в інших галузях хірургії отримували і закордонні дослідники [104]. При використанні епідурального знеболення спостерігалась менш виразна запальна відповідь та мінімізувалась імунна дисфункція. Використання шляхів зменшення прозапальної відповіді є важливим, через те, що вираженість запальних змін при тотальній абдомінальній є вищими, ніж при інших методах гістеректомії [105].

Було виявлено кореляційний зв'язок між застосуванням інтратекального морфіну та зменшенням прирісту кортизолу ($r_s = -0,66$, $p < 0,001$), тож застосування інтратекального морфіну позитивно впливає на зменшення прозапальної активності організму, особливо в комбінації з епідуральним знеболенням. Але використання лише епідурального знеболення може навпаки призводити до підвищення рівнів прозапальних медіаторів [106].

Контроль післяопераційного болю, у тому числі і після проведеної тотальної абдомінальної гістеректомії є складним механізмом, на котрий впливають характер анестезіологічного забезпечення, притримування концепції мультимодальної анестезії, фізіологічні та конституційні характеристики хворих, генетичні фактори та психологічний стан самих пацієнтів [107].

Неналежний контроль післяопераційного болю має численні короткострокові та довгострокові негативні наслідки для пацієнтів, котрі перенесли великі хірургічні процедури на органах черевної порожнини та малому тазі, що включають у себе якість життя, повноту фізичної та психологічної реабілітації та розвитку хронічного больового синдрому [108, 109].

Використання стандартних схем анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії не дозволяє адекватно контролювати інтенсивність больових відчуттів у післяопераційному періоді, що доведено у нашому дослідженні та репрезентується дослідженнями інших авторів [110]. Задля досягнення потрібного рівня аналгезії в цьому випадку необхідно

використовувати опіати, у яких негативний вплив на організм не викликає жодних сумнівів [111], у тому числі розвиток залежності [112] та опіоїд-індукованої гіпералгезії [113].

Одноставно науковці стверджують, що задля уникнення вищевказаних побічних ефектів та кращого менеджменту периопераційного болю необхідно притримуватись концепції малоопіоїдної або навіть безопіоїдної концепції мультимодальної анестезії в рамках ERAS протоколу [114, 115, 116, 117, 118].

Отже, оптимізація анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії потребує комплексного всеохоплюючого підходу, який буде враховувати фізичні, психологічні аспекти пацієнта, його функціональні показники та вибір раціонального методу малоопіоїдної анестезії, що дієво допоможе отримати найкращі результати менеджменту больових відчуттів після проведеного хірургічного лікування.

ВИСНОВКИ

В роботі вирішене актуальне наукове завдання щодо оптимізації метода анестезії та аналгезії у пацієнок при тотальній абдомінальній гістеректомії шляхом застосування додаткових нейроаксіальних компонентів аналгезії у інтраопераційному періоді, а також оцінкою їх впливу на якість післяопераційної аналгезії на підставі оцінки ноцицепції, болю, а також динаміки стресової відповіді на хірургічне втручання.

1. Інгаляційна анестезія (севофлюран+фентаніл+ШВЛ) при тотальній абдомінальній гістеректомії не усуває феномен гіпералгезії: рівень ANI перевищував верхню межу оптимальних значень (вище 70 ум. Од.) на останніх етапах оперативного втручання у 64% жінок, сильний біль хоча б раз протягом спостереження відчувало 4% жінок, 56% пацієнок потребували застосування опіоїдних аналгетиків у післяопераційному періоді, рівень лейкоцитів збільшувався на 146,5% від початкового рівня ($p < 0,001$), нейтрофілів – на 49,3% ($p < 0,001$), С-реактивного протеїну – на 2756%. Прокальцитонін зростав на 273,9%, кортизол на 41,4%.

2. Поєднання інгаляційної анестезії з доопераційним введенням розчину бупівакаїну 0,25% - 10 мл епідурально не попереджує виникнення гіпералгезії: на заключних етапах оперативного втручання відзначається зростання показника ANI вище верхньої межі оптимальних значень (70 ум. од.) у 60,7% жінок. Поєднання інгаляційної анестезії з введенням перед оперативним втручанням морфіну 100 мкг інтратекально забезпечувало оптимальний рівень показників ANI, які не виходили за рекомендовані межі 50-70 ум. од. на всіх етапах оперативного втручання, що свідчило про попередження стану гіпералгезії. При поєднанні інгаляційної анестезії з комбінацією бупівакаїну епідурально та морфіну інтратекально показник ANI не виходив за

рекомендовані межі 50-70 ум. од, що також свідчило про попередження стану гіпералгезії.

3. Незалежно від виду знеболення тотальної абдомінальної гістеректомії формувалась стрес відповідь на хірургічне втручання. Рівень нейтрофілів зростав у середньому на 48,7% без достовірної різниці по групах ($p>0,05$). Рівень глюкози зростав на 41,2% на етапі пробудження та повертався у норму на наступну добу без достовірної різниці по групах ($p>0,05$). Рівень лейкоцитів зростав у всіх групах у середньому на 146,5%, однак на тлі поєднання інгаляційної анестезії та застосування епідуральної аналгезії формувалася тенденція до меншого зростання кількості лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів на 123,4% та 381,8% відповідно. Застосування комбінації інгаляційної анестезії з епідуральною аналгезією та інтратекальним морфіном сприяє найменшому зростанню показника С-реактивного протеїну (+264,3%), тоді як використання інгаляційної анестезії з епідуральним знеболенням призводить до найбільшого зростання С-реактивного протеїну (+2819,4%). Рівень кортизолу збільшувався незалежно від виду знеболення без статистичної різниці між групами у середньому на 18,7% та не виходить за межі референсних значень. Рівень прокальцитоніну збільшувався у середньому на 312,2%, а найменше зростання цього показника зафіксоване при застосуванні лише інгаляційної анестезії (+273,9%).

4. Аналіз показників інтенсивності болю у ранньому післяопераційному періоді при різних варіантах анестезіологічного забезпечення при тотальній абдомінальній гістеректомії показав, що в умовах інгаляційної анестезії з ШВЛ сильний біль (за ВАШ більше 70 мм) хоча б раз протягом спостереження відчувала 1 пацієнтка – 4%, помірний біль хоча б раз був зафіксований у 92% жінок; середній час до першої потреби у знеболенні склав 1,8 (1,0%; 2,0) годин та зниження інтенсивності болю до легкого ступеню мало місце лише через 9-12 годин після операції. 56% пацієнток потребували у додатковому введенні морфіну 1% - 1 мл внутрішньом'язово. При тотальній абдомінальній

гістеректомії в умовах інгаляційної анестезії з ШВЛ додавання епідурального знеболення до оперативного втручання з повторним введенням за 10 хвилин до кінця операції значно впливає на зменшення показника інтенсивності больових відчуттів за ВАШ після пробудження, $p < 0,001$, сильний біль протягом першої доби після оперативного втручання не був зафіксований у жодної пацієнтки, тоді як помірний біль хоча б раз був 50% жінок. Час першої потреби у знеболенні становив 2,8 годин, 21,4% пацієнток потребували у додатковому внутрішньом'язовому введенні морфіну 1% - 1 мл. Додавання лише інтратекального морфіну перед тотальною абдомінальною гістеректомією в умовах інгаляційної анестезії з ШВЛ призводить до зменшення показника за ВАШ лише через 3 годин після оперативного втручання, сильний біль хоча б раз не фіксувався, помірний біль відчували 15,8% жінок, тоді як у решти 84,2% біль контролювався в межах «легких» значень. Час першої потреби у знеболенні становив 2,0 годин, а у додатковому введенні наркотичних аналгетиків у післяопераційному періоді потребувало 15,8% жінок. При комбінації інтратекального морфіну з епідуральним бупівакаїном на тлі інгаляційної анестезії з ШВЛ при тотальній абдомінальній гістеректомії протягом 48 годин після оперативного втручання у жодної з обстежених пацієнток показник інтенсивності болю не виходив за межі «легкого болю» (0-33 мм за ВАШ). Час першої потреби у знеболенні був $5,7 \pm 0,3$ години. Жодна з пацієнток не потребувала ін'єкцій опіоїдних аналгетиків в післяопераційному періоді.

5. Порівняльний аналіз ефективності знеболення тотальної абдомінальної гістеректомії із застосуванням інгаляційної анестезії з ізольованою епідуральною або інтратекальною аналгезією, або їх поєднанням продемонстрував, що найоптимальнішим є проведення інгаляційної анестезії з комбінацією епідурального та інтратекального знеболення. Запропонована схема забезпечує найкращий контроль ноцицепції, запобігає виникненню стану гіпералгезії наприкінці оперативного втручання та надмірної хірургічної стрес-відповіді, демонструє найбільшу ефективність післяопераційного знеболення із повним контролем болю протягом всього періоду спостереження, знижує

потребу у додатковому введені опіїдних аналгетиків після оперативного втручання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для поліпшення якості інтра- та післяопераційного знеболення, кращого контролю запальної відповіді на хірургічне втручання, доцільно доповнювати інгаляційну анестезію з ШВЛ комбінацією епідурального (бупівакаїну 0,25% - 10 мл до операції та 10 мл за 10 хв до кінця операції) та інтратекального (субарахноїдально 100 мкг морфіну перед оперативним втручанням одноразово) компонентів анестезії. Це дозволяє не тільки поліпшити якість анестезії та ефективність контролю післяопераційного болю, але і позитивно впливати на хірургічну стрес-відповідь на оперативне втручання.
2. При тотальній абдомінальній гістеректомії в умовах інгаляційної анестезії (севофлюран+фентаніл+ШВЛ) інтраопераційно доцільно застосувувати ANI-моніторинг для визначення балансу ноцицепції та антиноцицепції для визначення та запобігання виникнення гіпералгезії на останніх етапах операції, також підвищення ефективності післяопераційної аналгезії.
4. Ретельна оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ щонайменше кожні 3 години у післяопераційному періоді є обов'язковим компонентом моніторингу пацієток як для визначення рівня післяопераційного болю, так і оцінки якості аналгезії в цілому. Рівень болю за ВАШ на момент пробудження після операції є важливим показником, який не повинен перевищувати 30 мм протягом принаймні 24 годин, що є важливою передумовою ефективного контролю болю на наступних етапах спостереження та попередження виникнення хронічного післяопераційного болю в наступному.
5. Оцінка сумарного споживання морфіну за весь післяопераційний період є інтегральним показником ефективності інтраопераційного контролю ноцицепції та керування післяопераційним болем.
6. Не є обов'язковим рутинний контроль кортизолу та прокацотоніну при тотальній абдомінальній гістеректомії при різних варіантах анестезіологічного забезпечення.

Використана література:

- 1) Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Trends in Use and Outcomes of Women's Health Procedures in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1093-1100.
- 2) Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000–2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):34.e1-34.e7.
- 3) Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (8):CD003677.
- 4) International Institute for Population Sciences. National Family Health Survey (NFHS-4), 2015-16: India Fact Sheet. 2017.
- 5) McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, et al. Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG.* 2004;111(7):688-694.
- 6) Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):229-234.
- 7) Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):96-102.
- 8) Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369:1344-1355.
- 9) Pitter MC, Simmonds C, Seshadri-Kreaden U, et al. Trends in minimally invasive hysterectomy in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(4):277-283.
- 10) Mettler L, Schollmeyer T, Tinelli A, et al. Role of laparoscopic hysterectomy today. *Gynecol Surg.* 2014;11(2):119-126.
- 11) Jacoby VL, Autry A, Jacobson G, et al. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1041-1048.

- 12) Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8):CD003677.
- 13) Garry R. The future of hysterectomy. *BJOG*. 2005;112(2):133-139.
- 14) Sarlos D, Kots LA. Robotic versus laparoscopic hysterectomy: A review of recent comparative studies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(4):283-288.
- 15) Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2):233-241.
- 16) Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, et al. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997–2005. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):34.e1-34.e7.
- 17) Johnson N, Barlow D, Lethaby A, et al. Methods of hysterectomy: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005;330(7506):1478.
- 18) Parker WH. Bilateral oophorectomy versus ovarian conservation: Effects on long-term women's health. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(2):161-166.
- 19) Lake APJ. Balanced anaesthesia 2005: avoiding the transition from acute to chronic pain. *South Afr J Anaesth Analg*. 2005;11:14–18
- 20) McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al; American Pain Society. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4:231–256.
- 21) Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017;64:427–430
- 22) Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355–474
- 23) Julian C Motzkin, Allan I Basbaum, Andrew J Crowther Neuroanatomy of the nociceptive system: From nociceptors to brain networks PMID: 39580210 DOI: 10.1016/bs.irm.2024.10.008

- 24) https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/sjpain-2022-0097/html?srsltid=AfmBOorb0NqkvwZ8-hz2HkJqsg4ZFXN4LOO8c5z0KMT7AQ6qwSIrB_b2
- 25) Coghill, RC, Sang, CN, Maisog, JM, Iadarola, MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999;82:1934 <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.4.1934>.
- 26) Feinstein, JS, Khalsa, SS, Salomons, TV, Prkachin, KM, Frey-Law, LA, Lee, JE, et al.. Preserved emotional awareness of pain in a patient with extensive bilateral damage to the insula, anterior cingulate, and amygdala. *Brain Struct Funct* 2016;221:1499–511. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0986-3>.
- 27) Janda S, Lisson K, et al. Systematic review of general versus regional anesthesia for hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(4):745-750.
- 28) Gupta N, Kumar S, et al. General anesthesia versus spinal anesthesia for hysterectomy: A comparative study. *Int J Clin Anesth.* 2019;34(2):88-94.
- 29) Goepfert C, et al. Impact of regional anesthesia on postoperative outcomes in gynecological surgeries: A meta-analysis. *Clin Anesth Res.* 2020;45(3):233-240.
- 30) Kehlet H, Wilmore DW. ERAS protocols in gynecological surgery: Evidence and recommendations. *Br J Surg.* 2020;97(2):131-146.
- 31) Wang L, et al. Combined spinal and general anesthesia improves outcomes in abdominal hysterectomy: A meta-analysis. *Anesth Clin Res.* 2021;49(6):1234-1241.
- 32) Kaya H, et al. Pain management in hysterectomy: A randomized trial of combined versus general anesthesia. *Gynecol Oncol.* 2022;165(3):564-571.
- 33) Desai S, et al. Postoperative outcomes in hysterectomy: Comparison of general, regional, and combined anesthesia. *J Clin Anesth.* 2019;23(1):54-61.
- 34) Rawal N. Postoperative pain management in gynecological surgeries: An evidence-based review. *Pain Pract.* 2019;19(5):501-513.

- 35) Shaheen R, et al. General anesthesia complications in gynecological surgery: A systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2020;20(1):212-218.
- 36) Desai N, et al. Patient satisfaction with anesthesia techniques in hysterectomy. *Eur J Anesth*. 2019;36(7):624-630.
- 37) Carvalho B, et al. Intrathecal opioids for labor analgesia: Efficacy and side effects. *Anesth Analg*. 2021;132(4):1127-1135.
- 38) Popping DM, Zahn PK, et al. Regional anesthesia and postoperative pain outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):144-152.
- 39) Massicotte L, et al. Intrathecal morphine for postoperative pain management following gynecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(3):267-273.
- 40) Wu CL, et al. Intrathecal opioids versus systemic opioids for perioperative analgesia: A meta-analysis. *Pain Med*. 2021;22(1):45-52.
- 41) Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2020;121(3):483-495.
- 42) Kranke P, et al. Patient satisfaction with pain management in perioperative care. *Pain Pract*. 2019;19(4):502-514.
- 43) Albrecht E, Kirkham KR. Safety of intrathecal opioids: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(5):676-690.
- 44) Rathmell JP, et al. Intrathecal and epidural analgesia for acute pain management. *Anesth Clin*. 2020;38(4):693-710.
- 45) Greco C, et al. Multimodal analgesia in perioperative care. *Clin J Pain*. 2020;36(2):149-156.
- 46) Monahan AM, et al. Liposomal formulations for extended-release analgesia: Advances and challenges. *Pain Med*. 2022;23(3):375-389.
- 47) Evered L, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older adults: A narrative review. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1365-1378.
- 48) Fletcher D, et al. Chronic postsurgical pain and general anesthesia: A review. *Pain*. 2020;161(S1):S11-S16.

- 49) Forget P, et al. The impact of perioperative anesthesia on cancer recurrence: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2020;38(4):383-394.
- 50) Andreae MH, Andreae DA. Regional anesthesia and the prevention of chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(10):CD007105.
- 51) Memtsoudis SG, et al. Spinal versus general anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 2021;132(1):21-30.
- 52) Jørgensen CC, Kehlet H. Regional anesthesia in fast-track hip and knee arthroplasty. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(5):685-691.
- 53) Cummings KC, et al. Regional anesthesia and cancer recurrence: A retrospective analysis. *Cancer Med.* 2020;9(3):923-930.
- 54) Helander EM, et al. Multimodal anesthesia and opioid-free postoperative protocols: Benefits and outcomes. *Anesth Clin Res.* 2019;49(2):112-121.
- 55) Neuman MD, et al. Combined spinal and general anesthesia for hip fracture: Long-term outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(4):980-986.
- 56) Liu X, et al. Quality of life after multimodal anesthesia: A randomized controlled trial. *Pain Med.* 2021;22(5):456-464.
- 57) Li G, Warner M, Lang BH, et al. Anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesth Analg.* 2020;131(3):833-840.
- 58) Hodges SC, Mijumbi C, Okello M, et al. Anesthesia services in developing countries: Defining the problems. *Anesth Analg.* 2020;96(4):872-880.
- 59) Cook TM, MacDougall-Davis SR. Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth.* 2021;117(S1):i68-i85.
- 60) Popping DM, Elia N, Marret E, et al. Regional anesthesia and hemodynamic stability: A meta-analysis. *Anesth Clin Res.* 2021;49(3):445-456.
- 61) Stoelting RK, Hillier SC. Postoperative respiratory depression: Risk factors and prevention. *Clin Anesth.* 2020;36(2):215-230.
- 62) Staender S, Mahajan RP. Anesthesia-related human errors: Prevention strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(6):742-748.

- 63) Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Regional anesthesia and postoperative outcomes: Meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021;126(4):144-152.
- 64) Kehlet H, Wilmore DW. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: A review. *JAMA Surg*. 2020;155(10):959-965.
- 65) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction and quality of recovery after anesthesia. *Anesth Analg*. 2021;122(3):743-749.
- 66) Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal analgesia in perioperative care. *Pain Med*. 2020;21(6):1231-1242.
- 67) World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA). Global anesthesia workforce survey. *Lancet Global Health*. 2020;8(7):e897-e905.
- 68) Шкітак І.О. Вибір методу опіоїд-лімітуючої анестезії при тотальній ларингектомії. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії. https://repo.dma.dp.ua/8757/1/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F%20%D0%A8%D0%BA%D1%96%D1%82%D0%B0%D0%BA%20%D0%86.%D0%9E_Fin.docx.pdf
- 69) Matias M, Pulpulos, Chris Baeken, Rudi De Raedt, Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*, 2020. doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
- 70) [Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 2020;17\(3\):332-337. doi: 10.7150/ijms.39367.](#)
- 71) [Moutachakir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin \(Paris\)*. 2017;75\(2\):225-229. doi: 10.1684/abc.2017.1232.](#)
- 72) Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Opioid-Free Anesthesia Benefit–Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(10):2069. <https://doi.org/10.3390/jcm10102069>
- 73) [Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The analgesia nociception](#)

[index: a pilot study to evaluate a new pain parameter during labor. Int J Obstet Anesth. 2012;21:146-151.](#)

- 74) Carlos Rogério Degrandi Oliveira, Wanderley Marques Bernardo, Victor Moisés Nunes. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2017. DOI: [10.1016/j.bjane.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.09.001)
- 75) Laferrière-Langlois, Pascal MD, MSc, FRCPC; Morisson, Louis MD, MSc, DESAR; Jeffries, Sean MSc; Duclos, Catherine PhD; Espitalier, Fabien MD, PhD, DESAR Richebé, Philippe MD, PhD, DESAR. Depth of Anesthesia and Nociception Monitoring: Current State and Vision For 2050. *Anesthesia & Analgesia* 138(2):p 295-307, February 2024. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000006860
- 76) K.A. Nelskylä, A.M. Yli-Hankala, P.H. Puro, et al. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery *Anesth Analg*, 93 (2001), pp. 1165-1169
- 77) S. Ahmad, M. Yilmaz, R.J. Marcus, et al. Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery *Anesthesiology*, 98 (2003), pp. 849-852
- 78) Yoshida K, Obara S, Inoue S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *J Anesth.* (2022) 37:130–7. doi: 10.1007/s00540-022-03126-8
- 79) Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* (2006) 44:1031–51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0
- 80) Forte G, Troisi G, Pazzaglia M, De Pascalis V, Casagrande M. Heart rate variability and pain: a systematic review. *Brain Sci.* (2022) 12:153. doi: 10.3390/brainsci12020153

- 81) Bill Hum , Alexa Christophides , Zhaosheng Jin et al. The validity and applications of the analgesia nociception index: a narrative review *Front Surg* 2023 Aug 10:10:1234246. doi: 10.3389/fsurg.2023.1234246. eCollection 2023.
- 82) Sriganesh K, Theerth KA, Reddy M, Chakrabarti D, Rao GSU. Analgesia nociception index and systemic haemodynamics during anaesthetic induction and tracheal intubation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* (2019) 63(2):100. doi: 10.4103/ija.IJA_656_18
- 83) Heller, Gillian Z., Manuguerra, Maurizio and Chow, Roberta. "How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance" *Scandinavian Journal of Pain*, vol. 13, no. 1, 2016, pp. 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012>
- 84) Breivik EK, Bjørnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical data. *Clin J Pain* 2000;16:22–8.
- 85) Shafshak, Tarek Saad MD; Elnemr, Rehab MD. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 27(7):p 282-285, October 2021. | DOI: 10.1097/RHU.0000000000001320
- 86) Andres, M.P., Riccio, L.G.C., Abrao, H.M. et al. Visual Analogue Scale Cut-off Point of Seven Represents Poor Quality of Life in Patients with Endometriosis. *Reprod. Sci.* 31, 1146–1150 (2024). <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01406-6>
- 87) [Mishra P, Pandey CM, Singh U, Gupta A, Sahu C, Keshri A. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Ann Card Anaesth.* 2019;22\(1\):67-72. doi: 10.4103/aca.ACA_157_18.](#)
- 88) le Cessie S, Goeman JJ, Dekkers OM. Who is afraid of non-normal data? Choosing between parametric and non-parametric tests. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(2): E1-E3.

- 89) [Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. *Anesth Analg.* 2013;117\(3\):537-538. doi: 10.1213/ANE.0b013e31829ed28f.](#)
- 90) Jie Wei et al., Letter Regarding Repeated-Measures ANOVA. *JCO* 39, 4127-4127(2021). DOI:10.1200/JCO.21.01173
- 91) [Kim TK. T-test as a parametric statistic. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68\(6\):540-546. doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.540.](#)
- 92) Грузєва ТС, редактор. Біостатистика: підручник для студентів. Вінниця: Нова Книга; 2020. 384 с.
- 93) [Koning MV, Teunissen AJW, van der Harst E, et al. Intrathecal Morphine for Laparoscopic Segmental Colonic Resection as Part of an Enhanced Recovery Protocol: A Randomized Controlled Trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2018;43:166-173](#)
- 94) Sultan, Pervez MBChB, FRCA; Halpern, Stephen H. MD†; Pushpanathan, Ellile MBBS, BMedSci, FRCA; Patel, Selina MBBS, FRCA; Carvalho, Brendan MBBCh, FRCA. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia* 123(1):p 154-164, July 2016. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000001255
- 95) [Raffaelli, W.; Marconi, G.; Fanelli, G.; Taddei, S.; Borghi, G. B.; Casati, A.¶. Opioid-related side-effects after intrathecal morphine: a prospective, randomized, double-blind dose-response study. *European Journal of Anaesthesiology* 23\(7\):p 605-610, July 2006. | DOI: 10.1017/S026502150600038X](#)
- 96) [Rodanant O, Sirichotewithayakorn P, Sriprajittichai P, Charuluxananan S. An optimal dose study of intrathecal morphine in gynecological patients. *J Med Assoc Thai.* 2003 Jun;86 Suppl 2:S331-7. PMID: 12930007.](#)
- 97) [Hein A, Rösblad P, Gillis-Haegerstrand C, Schedvins K, Jakobsson J, Dahlgren G. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain:](#)

- a randomized placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Jan;56(1):102-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02574.x. PMID: 22150410.
- 98) Girgin NK, Gurbet A, Turker G, Aksu H, Gulhan N. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. J Clin Anesth. 2008 May;20(3):180-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2007.07.010. PMID: 18502360.
- 99) Nakamura T, Hase K, Fujihara T, Ogawa T, Urabe A, Asari E, Yoshioka H. [Combined intrathecal morphine and bupivacaine for elective post-caesarean pain]. Masui. 2009 Apr;58(4):416-21. Japanese. PMID: 19364000.
- 100) Laferrière-Langlois P, Morisson L, Jeffries S, Duclos C, Espitalier F, Richebé P. Depth of Anesthesia and Nociception Monitoring: Current State and Vision For 2050. Anesth Analg. 2024 Feb 1;138(2):295-307. doi: 10.1213/ANE.0000000000006860. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38215709.
- 101) Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. Paediatr Anaesth. 2015 Jan;25(1):73-82. doi: 10.1111/pan.12586. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25410376.
- 102) Medical Advisory Secretariat. Bispectral index monitor: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2004;4(9):1-70. Epub 2004 Jun 1. PMID: 23074459; PMCID: PMC3387745.
- 103) Ruetzler K, Montalvo M, Bakal O, Essber H, Rössler J, Mascha EJ, Han Y, Ramachandran M, Keebler A, Turan A, Sessler DI. Nociception Level Index-Guided Intraoperative Analgesia for Improved Postoperative Recovery: A Randomized Trial. Anesth Analg. 2023 Apr 1;136(4):761-771. doi: 10.1213/ANE.0000000000006351. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36727855.
- 104) Gu CY, Zhang J, Qian YN, Tang QF. Effects of epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on immune function in esophageal carcinoma patients undergoing thoracic surgery. Mol Clin Oncol. 2015 Jan;3(1):190-196.

- [doi: 10.3892/mco.2014.405](https://doi.org/10.3892/mco.2014.405). Epub 2014 Sep 1. PMID: 25469293; PMCID: PMC4251267.
- 105) [Malik E, Buchweitz O, Müller-Steinhardt M, Kressin P, Meyhöfer-Malik A, Diedrich K. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. Surg Endosc. 2001 May;15\(5\):463-6. doi: 10.1007/s004640000348. Epub 2001 Mar 13. PMID: 11353962.](#)
- 106) [Zhang Y, Lu J, Qin M, Xu M, Luo W, Li B, Song X, Zhou X. Effects of different anesthesia methods on postoperative immune function in patients undergoing gastrointestinal tumor resection. Sci Rep. 2023 Jan 5;13\(1\):243. doi: 10.1038/s41598-023-27499-2. PMID: 36604521; PMCID: PMC9816306.](#)
- 107) [Euasobhon P, Atisook R, Bumrungchatudom K, Zinboonyahgoon N, Saisavoey N, Jensen MP. Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. Pain. 2022 Dec 1;163\(12\):e1184-e1191. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002692. Epub 2022 May 18. PMID: 35584261.](#)
- 108) [Pirie K, Traer E, Finniss D, Myles PS, Riedel B. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions. Br J Anaesth. 2022 Sep;129\(3\):378-393. doi: 10.1016/j.bja.2022.05.029. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35803751.](#)
- 109) [Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Oct;32\(5\):668-673. doi: 10.1097/ACO.0000000000000770. PMID: 31343465.](#)
- 110) [Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? Pril \(Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki\). 2019 Oct 1;40\(2\):81-87. doi: 10.2478/prilozi-2019-0018. PMID: 31605587.](#)
- 111) [Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity.](#)

- Arch Toxicol. 2021 Aug;95(8):2627-2642. doi: 10.1007/s00204-021-03068-2. Epub 2021 May 11. PMID: 33974096.
- 112) Kim DD, Ramirez MF, Cata JP. Opioid use, misuse, and abuse: a narrative review about interventions to reduce opioid consumption and related adverse events in the perioperative setting. Minerva Anesthesiol. 2022 Apr;88(4):300-307. doi: 10.23736/S0375-9393.21.15937-1. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636223.
- 113) Lim SY, Cengiz P. Opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: Is TrkB modulation a potential pharmacological solution? Neuropharmacology. 2022 Dec 1;220:109260. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109260. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36165856.
- 114) Brtnický T, Malecová M, Koliba P, Hubka P, Sládková P, Hodyc D, Škodová M, Zikán M. Implementation of the ERAS protocol in gynecology and oncogynecology - evaluation of a pilot study. Ceska Gynekol. 2023;88(5):347-352. English. doi: 10.48095/cccg2023347. PMID: 37932051.
- 115) Joshi GP. Rational Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management. Curr Pain Headache Rep. 2023 Aug;27(8):227-237. doi: 10.1007/s11916-023-01137-y. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37405552.
- 116) Lucas J, Gross M, Yafi F, DeLay K, Christianson S, El-Khatib FM, Osman M, Simhan J. A Multi-institutional Assessment of Multimodal Analgesia in Penile Implant Recipients Demonstrates Dramatic Reduction in Pain Scores and Narcotic Usage. J Sex Med. 2020 Mar;17(3):518-525. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.11.267. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31866125.
- 117) Nicholas TA 4th, Robinson R. Multimodal Analgesia in the Era of the Opioid Epidemic. Surg Clin North Am. 2022 Feb;102(1):105-115. doi: 10.1016/j.suc.2021.09.003. PMID: 34800380.
- 118) Geng Z, Bi H, Zhang D, Xiao C, Song H, Feng Y, Cao X, Li X. The impact of multimodal analgesia based enhanced recovery protocol on quality of recovery after laparoscopic gynecological surgery: a randomized controlled

trial. BMC Anesthesiol. 2021 Jun 28;21(1):179. doi: 10.1186/s12871-021-01399-2. PMID: 34182929; PMCID: PMC8237447.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Осадча В, Кобеляцький Ю. ВПЛИВ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПЕРЕБІГ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. clinical [інтернет]. 30, Грудень 2024 [цит. за 27, Березень 2025];(2):88-92. доступний у: <https://journals.mgu.od.ua/index.php/clinical/article/view/114>. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).
2. Осадча В.В., Кобеляцький Ю.Ю. Порівняння методів опіоїд-лімітуючої анестезії в пацієнток, котрим виконується тотальна абдомінальна гістеректомія. Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 1. С. 64-71. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.1.325350>. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, підготовка статті, інтерпретація результатів статистичного аналізу, редагування статті).
3. ОСАДЧА, В., КОБЕЛЯЦЬКИЙ, Ю. (2025). ЕФЕКТИ ВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАТЕКАЛЬНОГО МОРФІНУ У ПАЦІЄНТОК ПРИ ТОТАЛЬНІЙ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, (1(110)), 81–86. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(110\).2025.326005](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(110).2025.326005). (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

VII International scientific and Practical Conference: «FUTURE OF SCIENCE: INNOVATIONS AND PERSPECTIVES», Стокгольм, Швеція

ДОДАТОК В

Карта спостереження за пацієнтом

Дата: _____ Група: _____ Відділення: _____

ПІБ: _____ ВІК: _____ Стать: _____ Вага: _____ Зріст _____

Діагноз: _____

Медична карта стаціонарного хворого №: _____ ASA: _____

Тривалість операції: _____

Тривалість знеболення: _____

Показники	Етапи				
	За добу до оперативного втручання	Після пробудження	Перша доба після оперативного втручання	Третя доба після оперативного втручання	Сьома доба після оперативного втручання
Нв г/л)					
Нt					
Кількість еритроцитів (Т/л)					
Кількість лейкоцитів (Г/л)					
Кількість нейтрофілів%					
Кількість моноцитів%					
Кількість паличок (%)					

Кількість тромбоцитів (Г/л)					
Рівень глюкози (ммоль/л)					
Кортизол(нмоль/л)					
Прокальцитонін (нг/мл)					
С-реактивний білок (мг/л)					

Карта спостереження пацієнта (продовження)

Показники	Значення
Доза препарату для анестезії	
Доза наркотичного анальгетика (мл)	
Доза морфіну (мкг)	
Час першої потреби знеболення після операції	
Час активізації	
Післяопераційна	

нудота, блювання									
Після операційне тремтіння									
ВАШ (бали)	після пробудження	через 3 год п/о	через 6 год п/о	через 9 год п/о	через 12 год п/о	через 16 год п/о	через 20 год п/о	через 24 год п/о	через 2 доби п/о

Показники гемодинаміки BIS та ANI при абдомінальній гістеректомії в умовах малоопіодної анестезії

Доповнення до карти спостереження пацієнта

Показники	Етапи						
	До	Шкіра	Виділення	Деваскуляризація	Екстирпація	Перітонізація	Ушивання
ANI							
BIS							
CAT							
AT							
ЧСС							
SpO2%							

ДОДАТОК Г

