

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

ДЕНИСЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ



УДК: 617-089.5+612.13+612.23

**ПЕРСОНІФІКОВАНЕ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ
ПРИ ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ**

14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2023

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами МОЗ України (м. Київ)

Науковий консультант:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Черній Володимир Ілліч**, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами МОЗ України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Дубров Сергій Олександрович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

доктор медичних наук, професор **Воротинцев Сергій Іванович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

доктор медичних наук, професор **Лісний Іван Іванович**, Національний інститут раку МОЗ України, керівник науково-дослідного відділу анестезіології та інтенсивної терапії

Захист відбудеться «04» липня 2023 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради з присудження наукового ступеня доктора наук Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «02» червня 2023 року

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.613.02
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Мінімальний обов'язковий періопераційний моніторинг, рекомендований Асоціацією анестезіологів Великобританії й Ірландії (AAGBI) та Американським товариством анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) став загальноновизнаним та наразі є невід'ємною частиною анестезіологічної практики. Він включає в себе електрокардіографію, неінвазивний контроль артеріального тиску, вуглекислого газу в кінці видиху, пульсоксиметрію та температуру тіла. Деяким пацієнтам може знадобитися додатковий інвазивний моніторинг судинного, внутрішньочерепного тиску, серцевого викиду або біохімічних показників (Chilkoti G. et al., 2015; Checketts M.R., 2016). Вважається більш безпечним періопераційне використання сучасних неінвазивних методів моніторингу (центральної гемодинаміки з використанням езофагеальних доплер моніторів або розрахункових способів esCCO, глибини анестезії, з використанням біспректрального індексу електричної активності головного мозку, м'язової активності, ступеня болю тощо) з удосконаленою системою сигналізації (Tinker J.H. et al, 1989).

Смертність, яка безпосередньо пов'язана з анестезією, за останні 25 років зменшилася від одної смерті на 2 680 анестезій в 1950-х роках, до одної смерті на 10 000 анестезій у 1980-х роках (Pedersen T., 1996, Gibbs N., 2016). У 1990-х роках частота зупинки серця та смерті, спричинені анестезією, спостерігалися, відповідно, 15/20 080 та 1/2 500-3 000 (Gibbs N., 2016). Періопераційний ризик смерті при загальній анестезії може коливатися від 1 до 33%, у осіб із високим операційним ризиком (Pedersen T., 1994).

За останні два десятиліття у світі значно зросла кількість медичних судових процесів з подальшою підвищеною увагою до періопераційної безпеки пацієнтів, у поєднанні з прогресом медичних технологій, що призвело до збільшення потреби в покращенні сучасного періопераційного моніторингу. Різні дослідження смертності, які були пов'язані з анестезією, показали, що несприятливі випадки є частими та пояснюються людськими та технічними помилками (Merry A.F., Webster C.S., 2009, Webb R.K. et al., 1993). Пильність анестезіолога, його досвід відносно безперервного відображення даних на моніторі має першочергове значення. Надійний періопераційний моніторинг може суттєво знизити ризик нещасних випадків шляхом попередження зміни стану пацієнтів або виявлення наслідків помилок. Однак, буває важко розібратися в смертності, ускладненнях та захворюваності пацієнта, що виникли через технічні помилки.

Наразі анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія стали відігравати все більшу роль (Gustafsson U.O. et al. 2011; Ansari D. et al. 2013; Nanavati A.J. et al. 2014; Jiang M. et al., 2021; Pissetti V.C., 2017; Berg U. et al., 2019). Це дозволяє зменшувати наркотичний потенціал анестезіологічних забезпечень та обмежувати об'єми інфузійно-трансфузійної терапії при оперативних втручаннях (Pollmann C.T. et al., 2019; Van Tienderen R.J. et al., 2021). Крім того, за даними літератури доведено, що технології Fast Track хірургії, стаючи більш малоінва-

живними, кровозберігаючими, значно зменшуючи додаткові до нозогенних неминучі анатомічні ураження та розміри операційної крововтрати, суттєво не впливають на нешокогенні стрес-уражуючі фактори, основним серед яких є порушення періопераційного енергокисневого забезпечення та метаболізму (Шифрин А.Г. та співавт., 2010, 2012; Смирнова Л.М., 2009; Шифрин Г.А. 2016). Автори стверджують, що зниження модальності основних періопераційних стресорів виявилось спроможним тільки мінімізувати операційні ризики та безпосередні фінансові затрати на хірургічне лікування. Є ряд робіт, де автори вказують на те, що періопераційний моніторинг поточної енергопродукції та її енергозабезпечення є дуже важливою складовою безпеки періопераційних анестезіологічних технологій (Смирнова Л.М. 2013, 2016; Черній В.І. та співавт., 2022; Бойцова О.Н. 2017, 2018). Але лишаються питання щодо реальних значень енергетичного еквіваленту кисню, способу, точності отримання даних періопераційного метаболізму, визначення безпечних (цільових) значень метаболізму та ступеня їх порушень, орієнтування на які повинно зробити анестезіологічне забезпечення та періопераційну інтенсивну терапію більш безпечними під час оперативних втручань. Тому розробка більш надійних персоніфікованих анестезіологічних технологій, з урахуванням індивідуальних можливостей енергокисневого забезпечення цільових (необхідних) значень поточного метаболізму, визначення ступеня їх порушень набувають особливої ваги. При всій надійності «Міжнародних стандартів безпечної анестезіологічної практики» WFSA, вони не охоплюють контролю процесів метаболізму, що особливо важливо в умовах проведення загальної інгаляційної низькопоточної (LFA) та малопоточної (MFA) анестезії, а тому не можуть повною мірою запобігати ризикам періопераційних ускладнень, пов'язаних з їх порушеннями. І в цьому сенсі якісний періопераційний енергомоніторинг набуває особливої ваги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління: «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, суглобів, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зокрема на основі нанобіосенсорних технологій» (№ державної реєстрації 0114U002120, термін виконання 2014-2018 рр.); «Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема з використанням атомно-силової мікроскопії та застосуванням методу преламінації для обробки імплантатів» (№ державної реєстрації 0119U001046, термін виконання 2019-2021 рр.); «Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та анестезіологічного забезпечення», яка наразі продовжується (номер державної реєстрації 0122U000233). Автор є співавтовцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження: підвищити якість, ефективність та безпеку анестезіологічного забезпечення оперативних втручань та знизити ліжко-день у пацієнтів шляхом розробки та впровадження персоніфікованих технологій інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу.

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

1. Розробити технологію непрямой калориметрії та дослідити можливості її використання в якості додаткового періопераційного моніторингу під час оперативних втручань.

2. Розробити методологію визначення індивідуальних безпечних цільових значень періопераційного метаболізму пацієнтів з урахуванням динаміки змін їх кисневого режиму та порушень кислотно-лужного стану.

3. Дослідити можливості використання персоніфікованого енергомоніторингу в періопераційному менеджменті пацієнтів із тиреотоксикозом.

4. Дослідити можливості використання персоніфікованого енергомоніторингу в періопераційному та післяопераційному менеджменті тяжкохворих пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності внаслідок хронічної хвороби нирок, яким проводиться програмний гемодіаліз.

5. Вивчити особливості хірургічних технологій ендовідеохірургічних втручань, дослідити патофізіологічні зміни, які їх супроводжують, та розробити періопераційний менеджмент їх корекції.

6. Оцінити можливості використання методології енергомоніторингу для проведення періопераційного енергоаудиту прооперованих пацієнтів за наркозними листами історій хвороб.

7. Оцінити можливості використання методології персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми.

8. Оцінити зміни гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму при використанні мінімального газотоку в менеджменті оперативних втручань у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми.

9. Оцінити періопераційні зміни гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою та гострим калькульозним холециститом.

10. Знизити ліжко-день у пацієнтів шляхом розробки та впровадження персоніфікованих технологій інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу.

Об'єкт дослідження – періопераційний перебіг пацієнтів з тиреотоксикозом, вторинним гіперпаратиреозом, грижами передньої черевної стінки та захворюваннями органів черевної порожнини (грижами стравохідного отвору діафрагми, гострим калькульозним холециститом, морбідним ожирінням, пухлинами черевної порожнини).

Предмет дослідження – показники гемодинаміки, вентиляції, газообміну, кисневого режиму, кислотно-лужного стану та метаболізму.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, біохімічні, функціональні та математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Дано наукове обґрунтування доцільності проведення персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу при хірургічних втручаннях. Отримані нові дані щодо безбілкового окислення (жирів та вуглеводів) в організмі людини. Встановлено характер зв'язку між енергетичним еквівалентом кисню та дихальним коефіцієнтом (відношенням кількості видаленого вуглекислого газу з організму до спожитого кисню), виявлено високий лінійний кореляційний зв'язок між ними ($p < 0,001$). Вперше розроблена технологія непрямой калориметрії з визначенням поточного метаболізму з урахуванням персоніфікованих значень енергетичного еквіваленту кисню. Визначена технологія розрахунку базального метаболізму в кал/хв/м² площі тіла. Створена технологія визначення індивідуальних цільових значень періопераційного метаболізму та ступеня його порушень у пацієнтів з урахуванням динаміки змін кисневого режиму та кислотно-лужного стану. Отримано рівняння однофакторного лінійного регресійного аналізу залежності EEO_2 та RQ : $EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037$.

Вперше була розроблена універсальна формула визначення поточного метаболізму пацієнтів: $MR = 0,863 \times V_E \times (P_{E}CO_2/P_aCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2) \times EEO_2$.

Вперше були розроблені та впроваджені персоніфіковані технології інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу. Вперше були визначені та констатовані прояви гіперметаболізму у пацієнтів з тиреотоксикозом та розроблені способи його корекції шляхом використанням селективного β -адреноблокатору есмололу та сучасного селективного агоніста α_{2A} -адренорецепторів дексмететомідину. Були визначені та констатовані прояви гіпометаболізму зі зниженням функції надниркових залоз, у пацієнтів з тяжким ступенем вторинного гіперпаратиреозу, зумовленого термінальною стадією хронічної ниркової недостатності внаслідок хронічної хвороби нирок. Доказано стимулюючий вплив глюкокортикоїдів на метаболізм у пацієнтів з тяжким ступенем вторинного гіперпаратиреозу, зумовленого термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, причому більш ефективно відновлення метаболізму було при використанні гідрокортизону, де виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між його дозою та швидкістю відновлення метаболізму: $r = 0,658$ ($p = 0,044$; $R^2 = 0,724$). Для преднізолону він становив: $r = 0,494$ ($p = 0,049$; $R^2 = 0,573$), для дексаметазону – $r = 0,374$ ($p = 0,043$; $R^2 = 0,236$).

Вперше у пацієнтів, яким проводилися лапароскопічні трансабдомінальні перитонеальні та ендоскопічні тотальні екстраперитонеальні герніопластики, виявлено, в залежності від інтра- і екстраперитонеального тиску та тривалості оперативного втручання, зростання концентрації вуглекислого газу в артеріальній крові й у суміші газу, що видихається. Все це може нести в собі серйозну небезпеку післяопераційних ускладнень, пов'язаних з виникненням респіраторного ацидозу, який протягом тривалого часу хірургічного втручання трансформується в некомпенсований змішаний ацидоз, що може потребувати відповідної медикаментозної корекції. Так, при ендоскопічних тотальних екстраперитонеальних герніопластиках, уже з другої години, відзначається стійке зростання $P_{et}CO_2$, P_aCO_2 , зниження рН, що триває ще кілька годин після операції та потребує відповідної корекції.

Вперше була розроблена програма періопераційного менеджменту усунення гіперкапнії та її наслідків при ендовідеохірургічних втручаннях. Вперше встановлено зворотній кореляційний взаємозв'язок важелів цього менеджменту – дихального об'єму з концентрацією CO₂ і рН артеріальної крові (коефіцієнт парної кореляції Пірсона – 0,965), що показує механізм розвитку ацидозу і шляхи його корекції (p<0,05). Підтверджена ефективність важелів менеджменту «технічної» гіперкарбії і зниження ризику метаболічного ацидозу, що дозволяє не допускати порушень метаболізму внаслідок розвитку критичної гіперкапнії й ацидозу, а також уникати небезпечних ускладнень післяопераційного періоду.

Вперше доведено, що у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми з моменту зворотного положення Тренделенбурга пацієнта на операційному столі, накладання карбоксиперитонеуму, початку проведення хірургічного втручання і до закінчення крурорафії та фундоплекції виявлені значні порушення метаболізму внаслідок гемодинамічних змін і порушень кисневого режиму, обумовлених цими положеннями, тривалим інтраабдомінальним тиском, карбоксиперитонеумом та карбоксимедіастинумом, що потребували відповідного посилення інфузійної терапії з використанням збалансованих сольових розчинів і внутрішньовенного крапельного введення 125-250 мг преднізолону під контролем показників енергомоніторингу та, за необхідності, зміною положення пацієнта на операційному столі та рівня інтраабдомінального тиску.

Вперше, на прикладі лапароскопічних втручань у зв'язку з грижами стравохідного отвору діафрагми доведено, що використання технології «Minimal flow anesthesia» з мінімальним газотоком FGF ≤ 0,5 л/хв., без динамічного персоніфікованого періопераційного контролю поточного і цільового метаболізму, з визначенням ступеня його порушень, несе реальні ризики виникнення порушень життєво важливих функцій органів і систем, внаслідок небезпеки виникнення абсолютного дефіциту кисню, обумовленого низьким газотоком, який може не відповідати потребі організму. Доведено, що у випадках зниження різниці FiO₂–FeO₂ нижче 4,4%, необхідний негайний перехід на FGF ≥ 1 л/хв.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено, науково обґрунтовано та впроваджено в клінічну практику персоніфіковані технології інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу. Динамічний персоніфікований моніторинг поточного метаболізму, з урахуванням індивідуального енергетичного еквіваленту кисню, цільового метаболізму та ступеня порушення метаболізму, дозволяє в режимі реального часу вибирати такі технології періопераційної інтенсивної терапії, які будуть направлені на досягнення максимальної відповідності поточного метаболізму своєму «індивідуальному» цільовому рівню, з урахуванням ступеня проявів порушення метаболізму. Своєчасна патогенетична корекція метаболізму запобігає розвитку проявів післяопераційної поліорганної дисфункції та покращує кінцеві результати лікування пацієнтів різного ступеня тяжкості й складності хірургічних технологій, що запобігає виникненню періопераційних ускладнень та сприяє ранній активізації. Застосування запропонованих періопераційних технологій, в умовах прискореної післяопераційної реабілітації ERAS, дозволило покращити перебіг періопераційного періоду при всіх хірургічних втручаннях, а саме:

зменшити споживання фентанілу під час операції, покращити показники ранньої реабілітації пацієнтів (зменшення рівня післяопераційного болю, інцидентність нудоти та блювання, рання активізація пацієнтів, зменшення тривалості перебування в лікувальному закладі).

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження та створені технології персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу впроваджено в роботу відділень анестезіології та інтенсивної терапії, гемодіалізу, хірургічних та ендокринологічних відділень закладів охорони здоров'я м. Херсона та області, Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами м. Києва, загалом 21 інновація впроваджена в практику лікувальних закладів. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі при підготовці лікарів інтернів, які проходять навчання на базі ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано у період з 2014 по 2022 роки. Дисертант є автором основної ідеї роботи. Дисертант самостійно розробив математичну модель запропонованого та використаного в дослідженні методу персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, який був реалізований у вигляді комп'ютерної програми та відтворений на спеціальному пристрої під Android 5 сином-програмістом здобувача Денисенком Олегом Анатолійовичем. Разом із науковим консультантом чл.-кор. НАМН України, д. мед. н. професором Чернієм Володимиром Іллічем були визначені пріоритетні напрямки дослідження, сформульовані мета і завдання наукової роботи. Згідно із дизайном дослідження на першому етапі автором було проведено ретроспективний скрінінговий аналіз медичної документації 126 пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми та гострим калькульозним холециститом, яким був проведений енергоаудит за наркозними листами історій хвороб. На другому етапі, дисертантом особисто проведено скрінінгове обстеження 995 пацієнтів із захворюваннями органів ший, передньої черевної стінки та черевної порожнини, яким особисто проводив анестезіологічне забезпечення та періопераційну інтенсивну терапію. За виключенням осіб, які відповідали критеріям невключення в дослідження, ретроспективна група склала 122 особи, проспективна – 994 особи, загальною кількістю 1116 досліджених осіб.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором особисто систематизовано отримані результати, проведено статистично-математичний аналіз даних із використанням комп'ютерних програм, адаптованих до медичних досліджень. Аналіз й узагальнення результатів клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень, формулювання основних положень дисертації і висновків виконані автором особисто. Дисертантом особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, підготовлено до друку наукові праці та дисертаційну роботу до захисту, впроваджено наукові розробки у роботу лікувально-профілактичних закладів України та навчальний процес вищих медичних закладів освіти. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить більша частина виконаної роботи, автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали та положення кандидатської дисертації не використовувались при виконанні даної роботи.

Апробація результатів роботи. Основні положення і результати дисертації були представлені в доповідях на VI Національному Конгресі анестезіологів України (Україна, м. Львів, 18-21 вересня 2013 р.), VII Національному Конгресі анестезіологів України (Київ, 25-26 вересня 2020 р.), VIII Національному Конгресі анестезіологів України (Київ, 21-23 жовтня 2021 р.), V Британсько-Українському Симпозіумі з міжнародною участю [Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на особливостях лікування осіб похилого віку] (Київ, 24-26 квітня 2013 р.), VI Британсько-Українському Симпозіумі з міжнародною участю [Акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу] (Київ, 24-25 квітня 2014 р.), VII Британсько-Українському Симпозіумі з міжнародною участю [Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії [Акцент на проблемах травми, кровотечі та сепсису] (Київ, 23-24 квітня, 2015 р.), VIII Британсько-Українському Симпозіумі з міжнародною участю [Акцент на проблемах стандартизації в анестезіології, інтенсивній терапії та невідкладній допомозі при травмі та пораненнях] (Київ, 20-23 квітня 2016 р.), Науково-практичній конференції [Мініінвазивні методи лікування та їх анестезіологічне забезпечення: Досвід, проблеми і перспективи] (Київ, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, 8-9 листопада 2018 р.), Підсумковій науковій конференції працівників Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ, 29-30 березня 2018 р.), XII Британсько-Українському Симпозіумі з міжнародною участю [Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії] (Київ, 15-17 жовтня 2020 р.), Онлайн-конференції «Якісне післяопераційне знеболення як складова протоколу ERAS» (Київ, 19 червня 2020 р.), V Симпозіумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (Дніпро, 30 вересня - 1 жовтня 2021 р.), V З'їзді колопроктологів України (Київ, 20-22 жовтня 2022 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових робіт (в т. ч. 13 одноосібно), із них 21 – у виданнях, рекомендованих МОН України, та наукометричних індексованих виданнях (Scopus – 4, Web of Science – 2, PИИЦ, Index Copernicus, CrossRef, Science Index, Google Scholar – 4, із них 2 статті англійською), 1 монографію, 1 методичні рекомендації, 6 тез доповідей у збірниках науково-практичних конференцій, 4 патенти України на корисну модель; 4 роботи включено до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 304 сторінках друкованого тексту (основний – 251 сторінка), ілюстрована 45 таблицями та 10 рисунками. Робота складається зі вступу, аналізу сучасного стану проблеми, матеріалів і методів дослідження, двох розділів та 11 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Бібліографія містить 215 джерел, з яких 185 латиницею, 30 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Згідно методології і дизайну дослідження, для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів. На першому етапі, згідно з дизайном дослідження, автором було проведено ретроспективний скрінінговий аналіз медичної документації 126 пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми та гострим калькульозним холециститом, яким був проведений енергоаудит по наркозним листам історій хвороб. На другому етапі дисертантом обстежено 995 пацієнтів із захворюваннями органів ший, передньої черевної стінки та черевної порожнини, яким було проведено анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія.

Критерії включення у дослідження: вік від 18 до 78 років, планові та невідкладні оперативні втручання під загальним знеболенням з низько- та малопоточною штучною вентиляцією легень та використанням інгаляційного анестетика севофлюрана, тяжкість стану за ASA II-IV, інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії невключення у дослідження: наявність тяжкої цереброваскулярної патології з органічною неврологічною симптоматикою, дилатаційна кардіоміопатія та (або) ішемічна хвороб серця IV функціонального класу з фракцією викиду серця менше 35%, вік менше 18 та понад 78 років, шлунково-кишкові кровотечі, синдром поліорганної недостатності, наявність вторинного фібринозно-гнійного або гнійного перитоніту, наявність тотального мезентеріотромбозу кишківника, соматична патологія у стадії декомпенсації; тяжкість стану за ASA V і VI, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

За виключенням осіб, які відповідали критеріям невключення в дослідження, ретроспективна група «Р» складала 122 особи (61 з грижами стравохідного отвору діафрагми і 61 – з гострим калькульозним холециститом), проспективна «П» – 994 осіб із захворюваннями органів ший, передньої черевної стінки та черевної порожнини, загальною кількістю 1116 досліджених осіб.

Нозологічний склад проспективно обстежених пацієнтів був наступний: 260 пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та раком щитоподібної залози, які ускладнилися тиреотоксикозом; 268 пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом, системним остеопорозом, на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та програмного гемодіалізу; 139 пацієнтів з грижею передньої черевної стінки; 194 пацієнти з грижами стравохідного отвору діафрагми; 131 пацієнт з жовчнокам'яною хворобою та гострим калькульозним холециститом; 2 пацієнти клінічних випадків – з морбідним ожирінням та колоректальною пухлиною черевної порожнини.

У дослідженні були застосовані стандартизовані клінічні, біохімічні, лабораторні та розрахункові методи. Лабораторні дослідження виконані в клінічній лабораторії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС та медичної лабораторії «Діла» міста Київ. В умовах лікувального закладу показники загального аналізу крові визначали автоматичним гематологічним аналізатором «Mindray BC-5150» (China), біохімічні показники – автоматичним біохіміч-

ним аналізатором «Mindray BS-230» (China). Метаболічний гомеостаз органів моніторували за функціями печінки та нирок, враховуючи рівень глюкози, загального білку, білірубину, АлАТ, АсАТ, сечовини, креатиніну та лактату апаратом «Mindray BS-300 Chemistry Analyzer» (China). Контроль функціонального стану ниркової системи здійснювався визначенням погодинного діурезу (мл/кг/год) та контролем швидкості клубочкової фільтрації, розраховуючи її за формулою Кокрофта-Голта.

При дослідженні у всіх пацієнтів визначали показники гемодинаміки, вентиляції, кисневого режиму, кислотно-лужного стану та метаболізму. Періопераційний моніторинг проводився згідно «Міжнародним стандартів безпечної анестезіологічної практики» WFSA (2010), включав у себе вентиляційні показники, газовий склад дихальної суміші, показники серцево-судинної, дихальної системи, температури тіла та проводився вбудованим монітором наркозно-дихального апарату. При цьому, визначалися середній артеріальний тиск (МВР, Mean Blood Pressure, мм рт. ст.), частота серцевих скорочень (HR, Heart Rate, уд./хв.), дихальний об'єм (TV, Tidal volume, мл), частота дихання (RR, Rate Respiration /хв) фракція кисню в суміші, що вдихалася (FiO₂), фракція кисню в суміші, що видихалася пацієнтом (FeO₂). Глибина наркозу контролювалась показниками електричної активності головного мозку спеціальним біспектральним модулем монітору «Infinity Delta» («Dräger», Germany), з визначенням BIS-індексу, підтримуючи сталість показників на рівні 45-50 балів. Показники центральної гемодинаміки визначалися біоемпідансно-реографічним способом («Спектр+» з блоком реографічних сигналів, «УКРМЕДСПЕКТР, Україна») та розрахунковим способом esCCO («Life Scope» PVM-2701, NIHON Europe GmbH, Japan), з визначенням серцевого індексу (CI, Cardiac Index, л/хв/м²). Внутрішньочеревний тиск контролювався монітором операційного інсуфлятора, який подає СО₂ в операційні порожнини пацієнтів.

Стандартний моніторинг був доповнений персоніфікованим періопераційним енергомоніторингом шляхом використанням непрямої калориметрії з визначенням індексу поточного метаболізму (MRI, кал/хв/м²), базального метаболізму (BMRI, кал/хв/м²), цільового метаболізму (TMRI, кал/хв/м²) та важкості порушення метаболізму (MD, Metabolic Disorders, %). Крім цього, контролювалися показники кисневого режиму: індекс доставки кисню (DO₂I, мл/хв/м²), індекс споживання кисню (VO₂I, мл/хв/м²), коефіцієнт екстракції кисню (O₂ER) та дихальний коефіцієнт (RQ), які визначалися в режимі реального часу на спеціальному пристрої, використовуючи комп'ютерну програму під Android 5. Крім того, вивчалися клінічний, біохімічний, електролітний, гормональний (рівень кортизолу та паратгормону, за необхідністю) склад крові.

Дослідження виконувалося на дев'яти етапах: 1-й етап – вихідні дані, 2-й – після індукції в наркоз, 3-й – початок операції (при ЕВХВ накладання карбокси-перитонеуму), 4-й – травматичний етап операції, 5-й – закінчення операції, 6-й – пробудження та переведення в палату, 7-й – через 6 годин, 8-й – через 12 годин, 9-й – через добу після операції. Усім хворим перед оперативним втручанням, через 12 годин, на другий та третій день після операції визначали вміст лейкоцитів, швидкість зсідання

еритроцитів крові загальнолабораторними методами. Газовий склад та кислотнолужний стан крові визначалися аналізатором «Cobas b 221» (Roche Diagnostics GmbH, Germany, Austria), рівень кортизолу крові, за необхідністю, – електрохемилюмінесцентним методом на апараті Cobas 6000 Roche Diagnostics (Switzerland).

Швидкість пробудження оцінювалася за часом (у хвилиналих) початку спонтанного відкриття очей (СВО), відновлення свідомості (ВС), екстубації трахеї (ЕТ) та готовності до переведення в палату (ГПВП) після пробудження. Пацієнт вважався готовим до переведення в палату інтенсивної терапії при оцінці за шкалою післяопераційного відновлення Aldrete в 10 балів. Оцінку ефективності післяопераційного знеболювання проводили за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) оцінки болю після пробудження впродовж першої доби.

При визначенні показників метаболізму, дисертантом була використана створена ним авторська методологія персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, яка ґрунтується на засадах непрямой калориметрії, дозволяла в режимі реального часу контролювати поточний, базальний, цільовий (оптимальний, безпечний) метаболізм та ступінь його порушення. А персоніфікована, патегенетично обумовлена, періопераційна інтенсивна терапія будувалася з урахуванням показників метаболізму та його порушень.

Статистична обробка результатів. Результати обстежень були зведені в електроні таблиці бази даних. Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовувалися методи описової та аналітичної біостатистики. Статистичне опрацювання результатів дослідження проводилася з використанням пакету програм «STATISTICA v.64» (ліцензійний № 12334567) (StatSoft Inc., США) та «Microsoft Excel-2010» відповідно до існуючих рекомендацій. Результати аналізу кількісних параметрів представлялися у вигляді оцінок вибіркового середнього (Mean), середнього значення ($M \pm m$), похибки середнього (m), стандартного відхилення (SD). Якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток (n , %). При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t -критерію Ст'юдента або U -критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t -критерій Ст'юдента або критерій Вілкоксона. Для опису зв'язків між порядковими ознаками застосовували непараметричний кореляційний аналіз із використанням методів Пірсона і Спірмена. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз, за силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $r > 0,75$, середньою – при r в діапазоні 0,3-0,75, слабкою – при $r < 0,3$. Високочисловою вважали кореляцію при r , який відповідає рівню статистичної значущості $p < 0,01$, значимою – при r , що відповідає рівню статистичної значущості $p < 0,05$. Множинні порівняння проводили за параметричним дисперсійним аналізом (ANOVA), при нормальному розподілі змінних. Оцінка достовірності відмінностей відносних показників проводилася за критерієм χ^2 Пірсона при повторних вимірюваннях.

Результати дослідження та їх обговорення. Маючи з літературних джерел інформацію щодо залежності енергетичного еквіваленту кисню від дихального коефіцієнту та вважаючи, що коефіцієнт дихального обміну можна сприймати як непротеїновий респіраторний коефіцієнт, припускаючи, що кількість окислених білків є невеликою і незначною, або її можна скорегувати для окислення білків, обчислених при виділенні азоту із сечею та потом (Lemon and Nagle, 1981), а також що інші метаболічні процеси, які пов'язані з виробництвом та/або споживанням O_2 та/або виділення CO_2 (наприклад, глюконеогенез білків, утворення кетонівих тіл, ліпогенез), є кількісно неприйнятними порівняно з окисленням глюкози та жирної кислоти (Ferrannini, 1988; Frayn, 1983), використовуючи відомі фізико-хімічні константи та сучасні знання біохімії та фізіології людини, ми створили таблицю непротеїнових респіраторних коефіцієнтів (RQ) та енергетичних еквівалентів кисню (EEO_2 , кал/мл) при окисленні жирів та вуглеводів в умовах STPD, виявивши високий кореляційний зв'язок між ними у вигляді формули однофакторного лінійного регресійного аналізу моделі у вигляді: $y = 1,156574 \times x + 4,036830$ ($R^2 = 0,99$) (рис. 1).

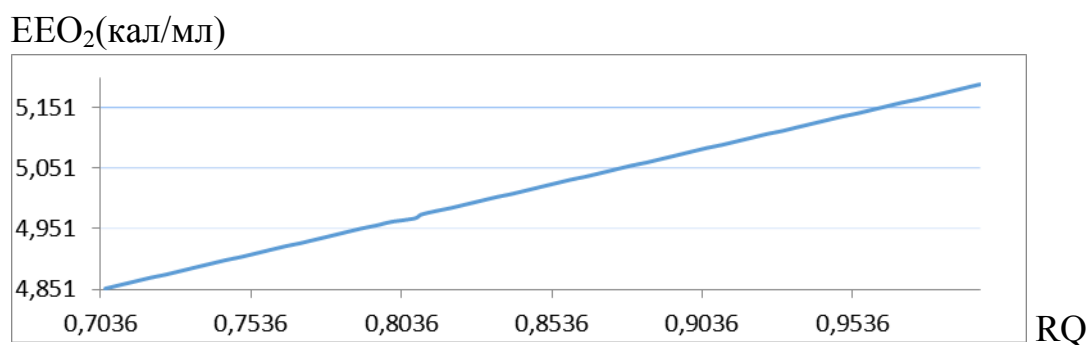


Рис. 1. Залежність EEO_2 від RQ.

Отримані результати роботи надали змогу, використовуючи формули математичної моделі ефекту Веріго-Бора кривої дисоціації оксигемоглобіну (КДО), кисневого стану Oxygen Status Algorithm (OSA) (Siggaard-Andersen Ole Denmark, 1991) та технологію непрямой калориметрії, основним концептуальним принципом якої є визначення метаболізму через VO_2 і EEO_2 , створити математичну модель та методологію персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу з визначенням поточного, базального, цільового метаболізму та ступеня його порушення, що і було відтворено у вигляді комп'ютерної програми на спеціальному пристрої під Android 5, та використано в дослідженні.

Відповідно, розрахунок енергетичного еквіваленту кисню (кал/мл) та поточного метаболізму (MR, Metabolic Rate), кал/хв/м² мав вигляд:

$$EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037;$$

$$MR = 0,863 \times Ve \times \frac{P_{eCO_2}}{P_{aCO_2}} \times \frac{F_{iO_2} - F_{eO_2}}{100} \times (1,157 \times RQ + 4,037) / S, \text{ де}$$

S – площа тіла (м²), 0,863 – коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи ВTPS, Ve – вентиляція легень (мл/хв), P_{eCO_2} і P_{aCO_2} – парціальний тиск CO_2 у газовій суміші, що видихається, та артеріальній крові (мм рт. ст.), F_{iO_2} , і F_{eO_2} –

фракція O_2 у газовій суміші, яка вдихається та видихається (%), $RQ = \frac{V_e(CO_2)}{VO_2}$, де

V_eCO_2 – кількість CO_2 , що видаляється легенями за хвилину та розраховується згідно формули: $V_eCO_2 = V_e \times \frac{P_bCO_2}{P_b - 47}$, де P_b – барометричний тиск повітря (умовно

760 мм рт. ст.); 47 мм рт. ст. – тиск парів води в повітрі ($t = 37^\circ C$, ВТРС), VO_2 – споживання кисню (мл/хв), що визначається згідно формули: $VO_2 = 0,863 \times V_e \times (P_eCO_2/P_aCO_2) \times (P_iO_2 - P_eO_2)/100$.

Визначений поточний метаболізм порівнювався з вихідним його значенням та базальним метаболізмом (BMR, Basal Metabolic Rate) – необхідною кількістю енергії в стані спокою, що підтримує неактивні тканини та готовність тканин до відновлення. Зазвичай, розраховується BMR згідно формули Міффіна – Сан Джеора, що представляє собою узагальнення статистичних даних авторів. У роботі ми використали свій, розроблений та впроваджений нами, спрощений варіант розрахунку базального метаболізму, враховуючи стать, вагу, зріст, без використання коефіцієнту фізичної активності, з перерахунком ккал/24год. в кал/хв/м² та стандартизацією показників на одиницю площі тіла:

$$BMR_{\text{чоловіка}} = 0,694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6,25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік}(\text{роки}) + 5] / S$$

$$BMR_{\text{жінки}} = 0,694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6,25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік}(\text{роки}) - 161] / S$$

Згідно запропонованої методології, цільовий метаболізм відповідає оптимальному бездефіцитному VO_2 , а тому його можна вважати ідеальним у конкретний момент часу. Для цього, з урахуванням спроможності оксигемоглобіну до дисоціації, пов'язаної з положенням КДО, визначена можлива кількість екстрагованого O_2 із артеріальної крові (мл/л), за умови, що P_vO_2 змішаної венозної крові мав би референтне значення 37,5 мм рт. ст. ($avO_{2(37,5)}$), при відповідних значеннях PO_2 , рН та HCO_3 , від яких залежить положення КДО, згідно моделі Oxygen Status Algorithm.

Маючи на увазі, що оптимальне значення VO_2 здорової людини становить 2,3 mmol/L (51,5 мл/л), частку від ділення 51,5 / $avO_{2(37,5)}$ можна розглядати як ступінь відхилення не тільки VO_2 , але й метаболізму (MR) від свого цільового значення в конкретний момент часу. Свого часу це співвідношення було названо коефіцієнтом компенсації кисню – Qx, Oxygen Compensation Factor (Ole Siggaard-Andersen зі співавт., 1990). Цей фактор відображав порушення екстракції кисню. Враховуючи визначення цільового метаболізму, у зв'язку з викладеним вище, цей показник дисертантом був названий Metabolic Compensation Factor, MCF (фактор компенсації метаболізму). Відповідно, розрахунок цільового метаболізму (TMR, Target Metabolic Rate, кал/хв) у дослідженні мав наступний вигляд:

$$TMD = MR \times \frac{51,5}{avO_{2(37,5)}} \times 100\%, \text{ де}$$

MR – поточний метаболізм (кал/хв), $avO_{2(37,5)}$ – кількість кисню, яка буде екстрагована з літру артеріальної крові ($avO_{2(37,5)}$, мл/л), при відповідній афідності його до оксигемоглобіну та нормальному значенні P_vO_2 змішаної венозної крові, рівному 37,5 мм рт. ст. Іншими словами, це артеріовенозна різниця складу крові, за умови, що $P_vO_2 = 37,5$ мм рт. ст.

Градiєнт $51,5/avO_{2(37,5)}$, рiвний одиницi, вiдповiдає збалансованому цiльовому метаболiзму. При його значеннi > 1 є прояви гiпометаболiзму, i треба прагнути у стiльки разiв пiдвижити метаболiзм, максимально наближаючи цей градiєнт до одиницi. Зниження $51,5/avO_2$ нижче одиницi свiдчить про гiперметаболiзм i, в цьому разi, треба знизити метаболiзм до оптимального значення цього градiєнта. Цiльовий метаболiзм вiдображає необхідний «iдеальний» метаболiзм при оптимальному кисневому режимi. MCF вказує на ступiнь енергодефiциту при гiпометаболiзми або перевищення рiвня оптимального (збалансованого) метаболiзму – при гiперметаболiзми, в даний момент часу. Розраховується цiльовий рiвень метаболiзму, також, на одиницю площi тiла. Iлюстрацiя вище вказаного представлена на рисунку 2, де P_{50} – парцiальний тиск кисню кровi при $SO_2 = 50\%$, $P_x - PvO_2$ кровi, пiсля нормальної екстракцiї кисню, а саме 2,3 ммоль/л (51,5 мл/л). Згiдно математичної моделi та її комп'ютерної програми (Ole Siggaard-Andersen et al. 1990), P_x вiдповiдає PvO_2 пацiєнта, який вiн мiг мати, коли б i метаболiзм i серцевий викид у нього були нормальними. Вiн розраховується шляхом вiднiмання 2,3 ммоль/л iз об'ємного вiмiсту кисню в артерiальнiй кровi (CaO_2) i розрахунку результативного значення PvO_2 , при вiдповiдних значеннях pH i pCO_2 . Показник iнтегративно вiдбиває можливостi кисневозабезпечуючої функцiї артерiальної кровi з урахуванням розташування кривої дисоцiацiї оксигемоглобiну.

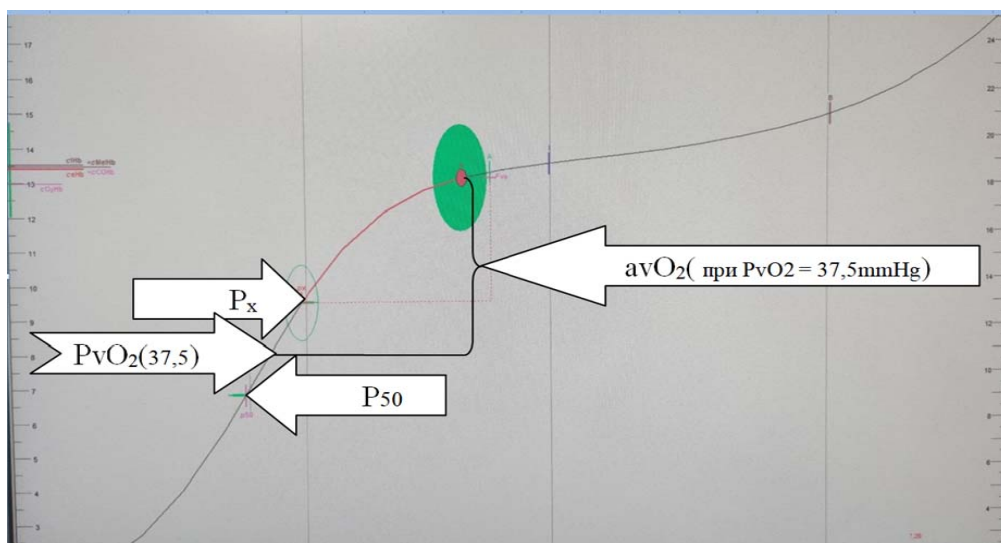


Рис. 2. Iлюстрацiя до математичної моделi визначення цiльового метаболiзму.

В ходi дослiдження у всiх пацiєнтiв визначалися показники гемодинамiки, вентиляцiї, кисневого режиму, кислотно-лужного стану та метаболiзму.

Результати дослiдження та їх обговорення. У пацiєнтiв з тиреотоксикозом, яким планувалися хiрургiчні втручання, були значнi прояви гiпердинамiї та гiперметаболiзму внаслiдок нестiйкої антитиреоїдної субкомпенсацiї, не зважаючи на попередню дооперацiйну та передоперацiйну антитиреоїдну пiдготовку, про що свiдчило високе значення вихiдного метаболiзму, яке було бiльш нiж на 50% вищим, нiж його базальний рiвень, та вiдповiдало значному порушенню метаболiзма: в групi, де планувалося використання β -адреноблокатору есмололу гiдрохлориду есмололу –

на 54,9% (830 ± 15 кал/хв/м²) з порушенням метаболізму $34,3 \pm 1,7\%$, та в групі використання селективного агоністу α_{2A} -адренорецепторів дексмететомідину на 58,5% (832 ± 13 кал/хв/м²), з порушенням метаболізму на $35,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,01$) (рис. 3, 4).

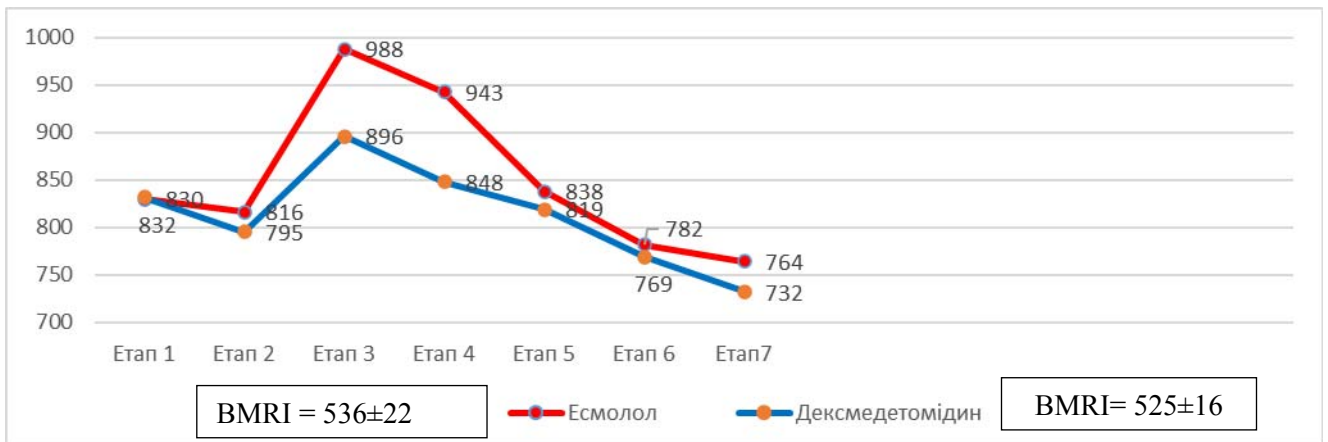


Рис. 3. Динаміка змін індексу поточного метаболізму (MRI, кал/хв/м²) у пацієнтів із тиреотоксикозом ($n=137$, $M \pm m$).

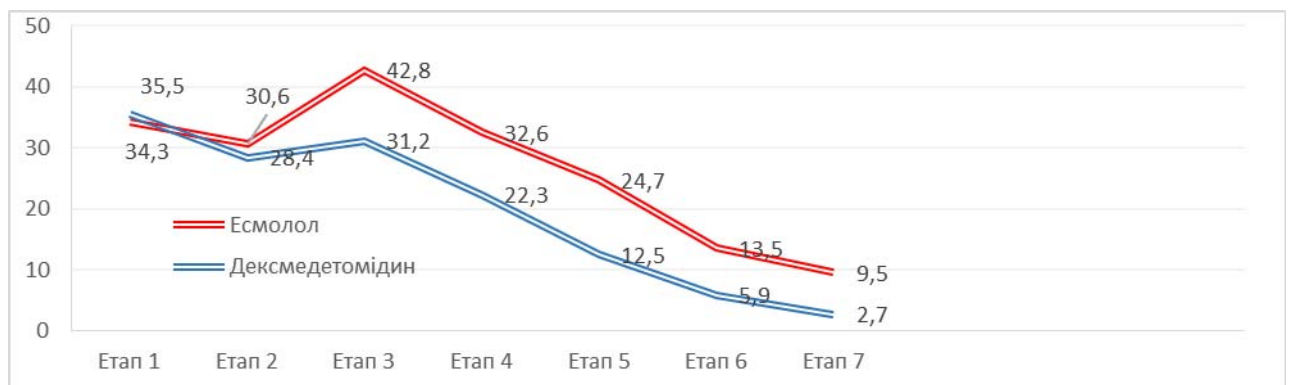


Рис. 4. Динаміка порушень метаболізму (MD %) у пацієнтів з тиреотоксикозом ($n=137$, $M \pm m$).

Етапи дослідження складали: вихідні дані перед операцією (1-й етап), індукція в наркоз (2-й), мобілізація щитоподібної залози (3-й), видалення щитоподібної залози (4-й), ушивання післяопераційної рани (5-й), кінець операції (6-й), пробудження та транспортування в палату (7-й етап).

На етапах мобілізації та видалення щитоподібної залози спостерігалися подальші прояви гіпердинамії, гіперметаболізму з порушенням метаболізму та перевагою змін у групі з використанням есмололу, де порушення метаболізму мали значення $42,8 \pm 2,3\%$, що перевищувало на $11,6\%$ відповідні значення групи дексмететомідину – $31,2 \pm 1,6\%$ (див. рис. 3, $p < 0,05$).

У всіх пацієнтів, з початку оперативного втручання і до пробудження, спостерігалось зростання рівня кортизолу крові, що свідчить про більш виражену активацію надниркової системи, з перевагою змін в групі есмололу ($p < 0,05$). Так, на етапі видалення щитоподібної залози, у цій групі, порівняно з вихідними значеннями, відмічалось збільшення рівня кортизолу крові в 2,3 рази ($527,5 \pm 41,1$ нмоль/л), на

відміну від пацієнтів, які отримували дексмететомідин і мали зростання рівня кортизолу крові, на цих етапах, у 1,58 разів ($397,8 \pm 46,4$ нмоль/л), порівняно з вихідним значенням ($p < 0,05$). Після видалення щитоподібної залози, відновлення метаболізму в групі дексмететомідину відбувалося набагато швидше, та на момент закінчення оперативного втручання порушення метаболізму в ній було нижче вихідного і складало $2,7 \pm 0,1\%$, що було в 3,5 рази нижче, ніж у групі есмололу, де порушення метаболізму зберігалось на рівні $9,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$).

Порівняння двох методів анестезії при проведенні планової тиреоїдектомії свідчить про перевагу методу анестезії з використанням дексмететомідину, який набагато ефективніше знижує хірургічний операційний стрес (рівень кортизолу крові під час пробудження: $253,2 \pm 38,9$ нмоль/л у групі дексмететомідину та $395,6 \pm 57,9$ нмоль/л у групі есмололу). При цьому, у групі з використанням есмололу рівень кортизолу крові знизився до вихідних значень лише наступної доби після операції, а в групі дексмететомідину – вже на момент пробудження та значуще не відрізнявся від вихідних значень. У 15,5% пацієнтів групи, де використовувався есмолол, в післяопераційному періоді, у перші 3-4 години після операції, спостерігалася нудота і блювання, що потребувала додаткового введення ондансетрону, а у 12,7% пацієнтів протягом першої доби знадобилось додаткове знеболювання. У пацієнтів групи дексмететомідину нудоти та блювоти не було, післяопераційне знеболювання було достатнє та додаткового знеболювання вони не потребували. Пацієнти з тиреотоксикозом, які були оперовані з використанням персоналізованого періопераційного енергомоніторингу, швидко пробуджувалися, переводилися в палату, вкрай рідко відмічалася інцидентність нудоти та блювання, були достатньо активні. Рівень болю протягом першої доби не перевищував 1-2 бали за ВАШ, з другої доби, пацієнти біль не відчували, скарг не пред'являли.

Доведено, що у 45,9% пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом, зумовленим термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, яким проводиться програмований гемодіаліз, діагностована глюкокортикоїдна недостатність та низький рівень метаболізму, що можуть призвести до тяжких, з високим ризиком необоротних змін, періопераційних ускладнень. Встановлено, що у пацієнтів з референтними значеннями кортизолу крові ($173-374$ нмоль/л) порушення метаболізму складала $13,4 \pm 2,3\%$, а з рівнем нижче цієї межі ($91,5-168,0$ нмоль/л) набували значення $54,7 \pm 3,3\%$. У пацієнтів з нормальним рівнем кортизолу крові, протягом всього дослідження, значущих порушень кисневого режиму гемодинаміки та метаболізму не відмічалось. В цілому, це були стабільні пацієнти, яким було достатньо виконання стандартного протоколу періопераційної інтенсивної терапії, вони не потребували подальшої корекції вітальних функцій та метаболізму (рис. 5). Пацієнти з низьким вихідним значенням кортизолу крові, крім стандартних засобів періопераційної терапії, з початку оперативного втручання і до моменту видалення паращитоподібних залоз, потребували в/в крапельного введення кортикостероїдів (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон) під контролем поточного та цільового метаболізму з наступним визначенням і оцінкою рівня метаболічних порушень.

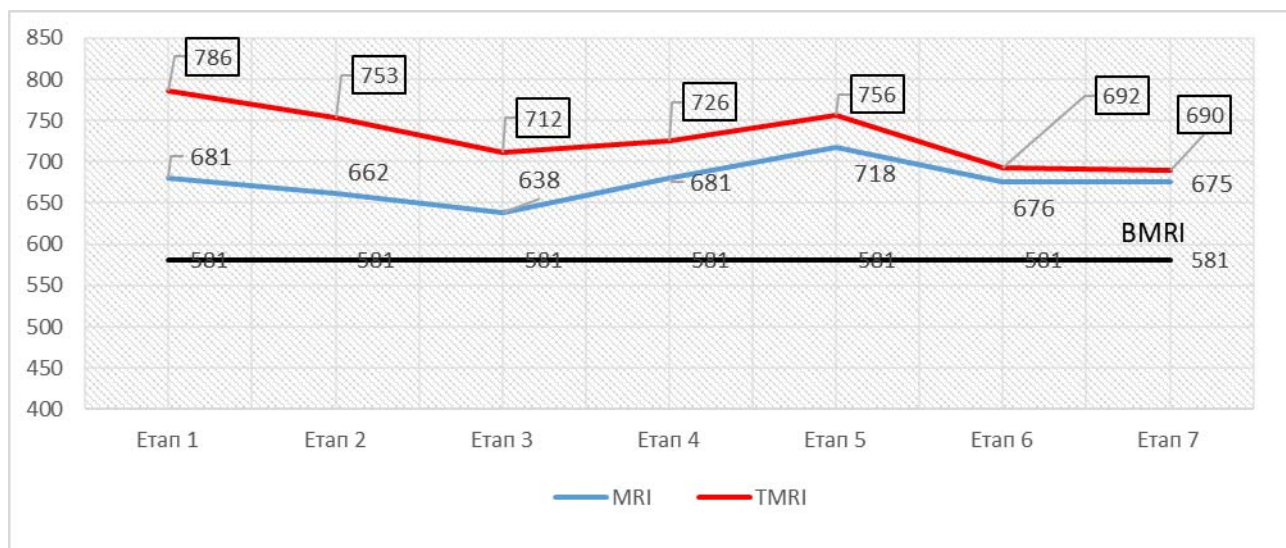


Рис. 5. Динаміка змін індексу метаболізму (MRI, $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$) та цільового його значення (TMRI, $\text{кал} / \text{хв} / \text{м}^2$) у пацієнтів з ВГПТ, які мали референтне значення кортизолу крові ($n=72$, $M \pm m$).

При цьому, більш ефективно відновлення метаболізму було при використанні гідрокортизону, де виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між його дозою та швидкістю відновлення метаболізму: $r=0,658$ ($p=0,044$; $R^2=0,724$). Для преднізолону він становив: $r=0,494$ ($p=0,049$; $R^2=0,573$). Для дексаметазону $r=0,374$ ($p=0,043$; $R^2=0,236$).

Пацієнти з вторинним гіперпаратиреозом (ВГПТ) після паратиреоїдних хірургічних втручань на другу добу в стабільному стані переводилися у відділення гемодіалізу для подальшого програмного гемодіалізу (рис. 6).

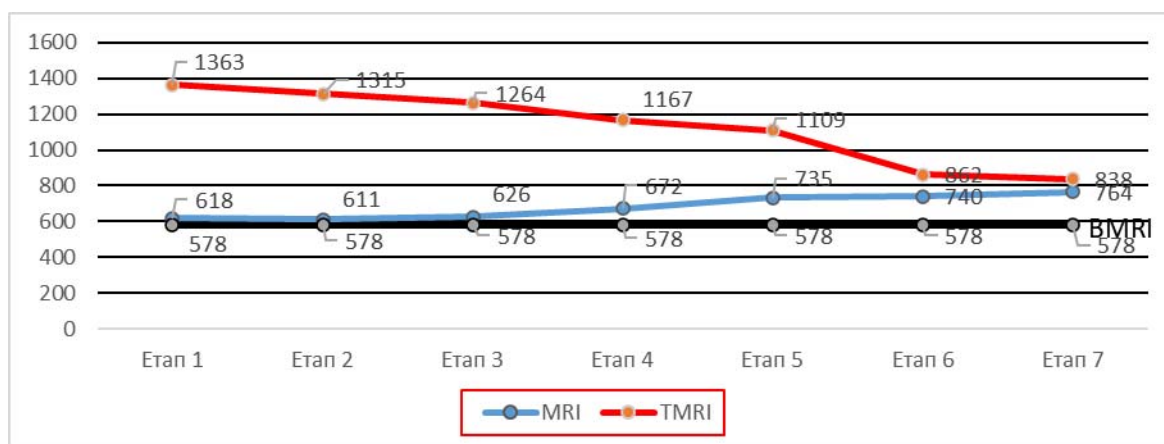


Рис. 6. Динаміка змін індексу метаболізму (MRI, $\text{кал} / \text{хв} / \text{м}^2$) та цільового його значення (TMRI, $\text{кал} / \text{хв} / \text{м}^2$) у пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом, які мали рівень кортизолу крові нижче референтного значення ($n=61$, $M \pm m$).

Протокол періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів із ВГПТ на тлі термінальної стадії ХНН та програмного гемодіалізу можна представити таким чином:

MD ≤ 15%	MD ≥ 15%
<p align="center">Перед операцією</p> <p>Внутрішньовенне болюсне введення: 8мг ондансетрону; 8 мг дексаметазону; 0,1 мг фентанілу.</p> <p>Внутрішньовенно крапельно: 1000 мг крапельно парацетамол.</p>	<p align="center">Перед операцією</p> <p>Внутрішньовенне болюсне введення: 8мг ондансетрону; 8 мг дексаметазону; 0,1 мг фентанілу.</p> <p>Внутрішньовенно крапельно: 1000 мг крапельно парацетамол.</p>
<p align="center">Під час операції</p> <ol style="list-style-type: none"> Підтримка $FiO_2 = 55-60\%$ на фоні нормокарбонатемічної вентиляції легень та ЧД 10-12/хв., орієнтуючись на $PeCO_2 - 35-37$ мм рт. ст., $HCO_3^- 23-25$ ммоль/л. Гемодинамічна корекція: <ol style="list-style-type: none"> артеріальна гіпертонія: дозовано урапідил; гіпотонія – в/в збалансований солевий розчин (плазмовен) 200-300 мл; порушення ритму – антиаритмічні препарати, підтримуючи ЧСС 60-70 уд./хв.); уникати вазопресори та інотропні засоби (ризик блоку мікроциркуляції). Корекція кислотно-лужного стану: в/в введення 50-150 мл розчину соди-буфер до нормалізації показників рН, HCO_3^-, ВЕ крові. Корекція метаболізму не проводиться. 	<p align="center">Під час операції</p> <ol style="list-style-type: none"> На початку оперативних втручань вводиться преднізолон 125-250 мг внутрішньовенно крапельно, під контролем поточного метаболізму та наступною оцінкою його в динаміці, з періопераційним контролем цільових його значень, та визначення ступеня порушень метаболізму. При зниженні MRI, особливо до рівня базальних його значень та нижче, динаміці росту TMRI відносно вихідних значень, додатково 250-500 мг преднізолону в/в крапельно, постійно визначаючи ступінь порушення метаболізму (Metabolic Disorder). За відсутності або низької ефективності відновлення MRI та зростанні MD – додатково гідрокортизон 125-250 мг в/в. Після оперативного втручання пацієнти можуть потребувати подальшого проведення енергомоніторингу, корекції метаболізму, гіпокальцеїї та контролю кортизолу крові.
<p align="center">Після закінчення операції</p> <ol style="list-style-type: none"> Внутрішньовенно крапельно 30 мл 10% розчину глюконату кальцію; Через 12 годин додатково 50 мл 10% розчину глюконату кальцію; Подальший прийом препаратів кальцію, включаючи активні форми вітаміну D₃, починаючи з 2000 мг/добу і більше, контролюючи рівень кальцію та фосфату крові, підтримуючи КФІ < 55 мг²/дл²). 	

Використанням у післяопераційному менеджменті пацієнтів з ВГПТ, на тлі термінальної стадії ХНН та програмного гемодіалізу, ін'єкційних і таблетованих форм глюкокортикоїдів під контролем персоніфікованого енергомоніторингу, сприяє прискоренню реабілітації, покращує якість їх життя, сприяє швидкому відновленню фізичної активності – зменшенню загальної слабкості з третьої доби, зникненню больового синдрому в м'язах, суглобах, хребті, спині та кінцівках, пов'язаного із синдромом «голодних кісток» з 6-ї доби, на відміну від 12-ї діб, коли метаболічна реабілітація не проводилась. Через 6 діб післяопераційної реабілітації, у пацієнтів зникали болі в м'язах і суглобах, фізичний стан їх відновлювався, що дозволяло їм швидко повернутися до повсякденного життя.

Встановлено, що при ендовідеохірургічних втручаннях (ЕВХВ), у зв'язку з грижами передньої черевної стінки, при виконанні ендоскопічної тотальної екстраперитонеальної герніопластики (Totally Extraperitoneal Plastic, TEP), екстраперитонеальний тиск мав значення $18,4 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($M \pm SD$), значуще перевищуючи інтраабдомінальний тиск лапароскопічних трансабдомінальних преперитонеальних герніопластик (Transabdominal Preperitoneal Plastic, TAPP), де він був нижче 16 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

На момент індукції наркозу та накладання карбоксиперитонеуму, при виконанні ТАРР і екстраперитонеальної інсуфляції CO_2 , при ТЕР, спостерігалось значуще зниження показників гемодинаміки з перевагою змін у пацієнтів, яким виконувалися ТАРР, що було пов'язано з положенням пацієнта на операційному столі та гемодинамічним ефектом дії пропофола. Більш вираженим змінам гемодинаміки пацієнтів, яким виконувалися ТАРР, сприяло ще й накладання карбоксиперитонеуму, що внаслідок компресії нижньої порожнистої вени та зниження венозного повернення крові до серця, посилювало депресію гемодинамічного профілю ($p < 0,05$). Менш значне зниження гемодинамічних показників пацієнтів з ТЕР, було пов'язане з відсутністю карбоксиперитонеуму, відповідно, і ефекту здавлювання порожнистої вени та зниження повернення венозної крові до правих відділів серця. Усі вище вказані фактори призводили до порушення кисневого режиму, з більш вираженими проявам у пацієнтів, яким виконувалися ТАРР, де відбувалось зниження доставки кисню на 22,0%, споживання кисню – на 12,3%, порівняно з вихідними значеннями, з компенсаторною екстракцією кисню $29,2 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$).

Встановлено, що при підвищенні інтраабдомінального тиску у пацієнтів з ТАРР і екстраперитонеального у ТЕР зростали PaCO_2 і PeCO_2 , що створювало ризики виникнення респіраторного, а надалі й змішаного, ацидозу. Проте, ці зміни у пацієнтів з ТАРР виникали лише через 1,5 години після початку операції, були незначні, не призводили до зниження рН крові та легко коригувалися параметрами вентиляції. Щодо пацієнтів, яким проводилися ТЕР, то, незважаючи на активну вентиляційну корекцію газів крові, розвивався спочатку дихальний, а згодом і некомпенсований змішаний ацидоз, який тривав ще кілька годин після операції та вимагав корекції 4,2% розчином соди-буфер. Дозу вираховували залежно від показників дефіциту баз (-BE) за стандартними розрахунками. Препарат сода-буфер створений за принципом бікарбонатного буфера крові, тому він більш фізіологічний для організму й більш патогенетичний для корекції метаболічного ацидозу порівняно з препаратом соди. В ході дослідження нами розроблена програма періопераційного менеджменту усунення гіперкапнії та її наслідків. Для цього застосовувалися безпечно збільшення дихального об'єму та частоти дихання, підвищення позитивного тиску наприкінці видиху, зміна співвідношення вдих/видих із 1:2 на 1:1.

Доведено взаємозв'язок важелів менеджменту дихального об'єму (TV) з PaCO_2 і рН артеріальної крові. При дослідженні взаємозв'язку між PaCO_2 і рН крові встановлено сильний зворотній кореляційний зв'язок (коефіцієнт парної кореляції Пірсона $r = 0,965$ ($p = 0,049$; $R^2 = 0,673$), що вказує на механізм розвитку ацидозу та можливі шляхи його корекції. Все це підтверджує ефективність важелів менеджменту «технічної» гіперкарбії і зниження ризику метаболічного ацидозу. Розроблена нами програма періопераційного менеджменту усунення гіперкапнії та її наслідків дозволяє уникати розвитку критичної гіперкапнії та ацидозу, а також запобігати небезпечним ускладненням післяопераційного перебігу. Враховуючи, що усі фізіологічні метаболічні процеси здійснюються в межах референтних значень гомеостазу, і, в першу чергу, газового складу дихальних сумішей та кислотно-лужного

стану рідин і тканин організму, вважаємо, що прояви гіперкапнії, дихального та змішаного ацидозу, а також порушення кисневого стану призводять до порушень метаболізму у пацієнтів, яким проводяться ЕВХВ, а тому потребують ретельного періопераційного контролю енергетичних процесів організму. У зв'язку з цим вважаємо за необхідне використання персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу при всіх ендовідеохірургічних втручаннях.

В ході дослідження пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми встановлено, що під час лапароскопічних втручань вони мають суттєві порушення метаболізму, особливо на етапі зворотного положення Тренделенбурга, накладанні карбоксиперитонеуму та початку операції, де метаболізм знижувався до базального рівня, значуще не відрізняючись від нього ($p < 0,05$). При цьому, MRI набував значення на 158 кал/хв/м^2 нижче цільового, при значних порушеннях метаболізму, які склали $20,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$) (рис. 7, 8).

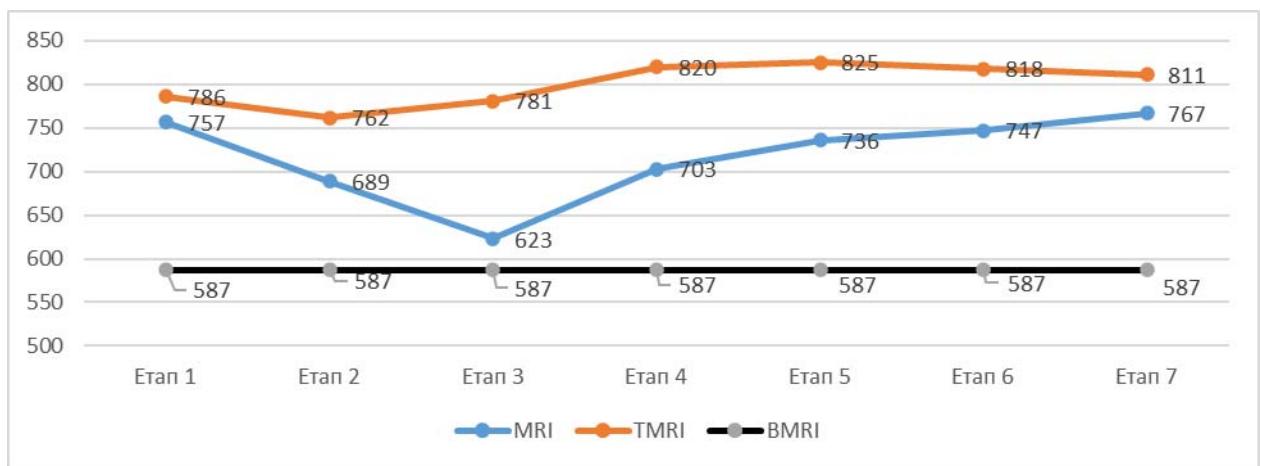


Рис. 7. Динаміка змін індексу метаболізму (MRI, кал/хв/м²) та цільового його значення (TMRI, кал/хв/м²) у пацієнтів з ГСОД (n=66, M±m).

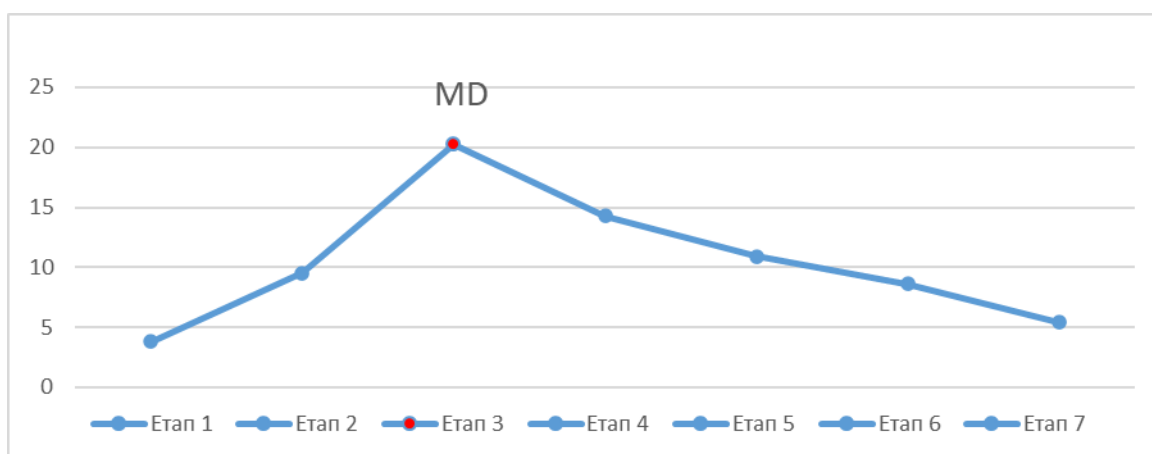


Рис. 8. Динаміка порушень метаболізму (MD, %) у пацієнтів з ГСОД (n=66, M±m).

Зміни метаболізму, на цьому етапі, були пов'язані зі зниженням доставки кисню, внаслідок значної депресії гемодинамічного профіля зі зниженням показників центральної гемодинаміки, зумовленої «крутим» оборотним положенням Тренделенбурга тіла пацієнта на операційному столі, інтраабдомінальною та інтрамедіастінальною компресією порожнистої вени внаслідок карбоксиперитонеуму. Цьому відповідали і зміни CI, який на етапі зворотного положення Тренделенбурга та накладанні карбоксиперитонеуму знижався на 19,4%, порівняно з вихідним значенням, та набував значення $2,9 \pm 0,1 \text{ л} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$ ($p < 0,05$).

Встановлено, що, на фоні вище вказаного періопераційного менеджменту з використанням персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, спостерігалось більш інтенсивне відновлення метаболізму, порушення якого, на момент закінчення операції та пробудження набували безпечного рівня ($5,4 \pm 2,7\%$), близького до вихідних значень ($p < 0,05$). Післяопераційне відновлення було набагато комфортнішим.

Доведено, що з моменту зворотного положення Тренделенбурга, накладання карбоксиперитонеуму, початку оперативного втручання і до етапу крурорафії і фундоплекції, у хворих необхідно посилювати інфузійну терапію збалансованими сольовими розчинами та в/в крапельно вводити 125-250 мг преднізолону під контролем поточного та цільового метаболізму, з наступним визначенням та оцінкою рівня метаболічних порушень.

Встановлено, що періопераційний перебіг, пробудження, відновлення свідомості та знеболення після оперативних втручань у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, яким проводився персоніфікований періопераційний енергомоніторинг, були набагато стабільнішими, ніж у пацієнтів, де проводилась стандартна періопераційна терапія. Спонтанне відкриття очей, відновлення свідомості, екстубація трахеї та готовність до переведення в палату у них відбувалися набагато швидше, випадки післяопераційної нудоти та блювання траплялися в 2,4 рази рідше, ніж у групі стандартної терапії ($p < 0,05$).

Доведено, що у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, використання персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу з динамічним контролем поточного та цільового метаболізму з додатковим визначенням тяжкості метаболічних порушень, дозволяє своєчасно корегувати порушення метаболізму за рахунок поліпшення показників гемодинаміки та кисневого режиму, своєчасно корегуючи порушення волеїї, та використовуючи глюкокортикоїди як адаптоген, особливо на найбільш стресорних етапах операції: зворотному положенні Тренделенбурга, накладанні карбоксиперитонеуму, початку операції та найбільш травматичних етапах.

Встановлено, що використання технології «Minimal flow anesthesia» з мінімальним газотоком $\text{FGF} \leq 0,5 \text{ л/хв.}$, без динамічного контролю періопераційного метаболізму, несе реальні ризики виникнення порушень життєво важливих функцій органів і систем внаслідок можливого виникнення абсолютного дефіциту O_2 , обумовленого низьким газотоком, що може не відповідати реальні потреби організму (рис. 9, 10).

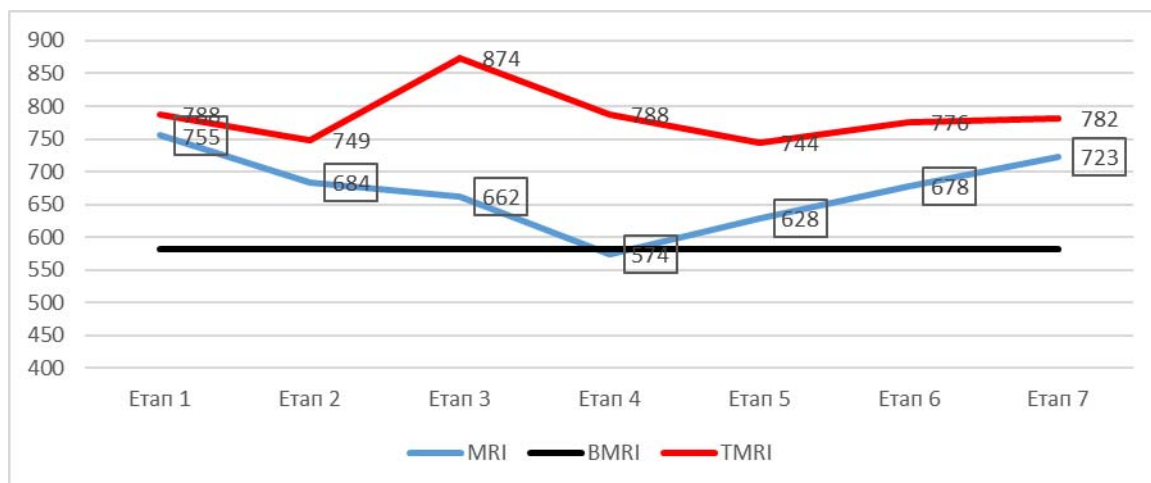


Рис. 9. Динаміка змін індексу поточного метаболізму MRI та цільового метаболізму TMRI (кал/хв/м²) у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, у яких використовувалась технологія «Minimal flow anesthesia» з газотоком FGF $\leq 0,5$ л/хв. (n=62, M \pm m).

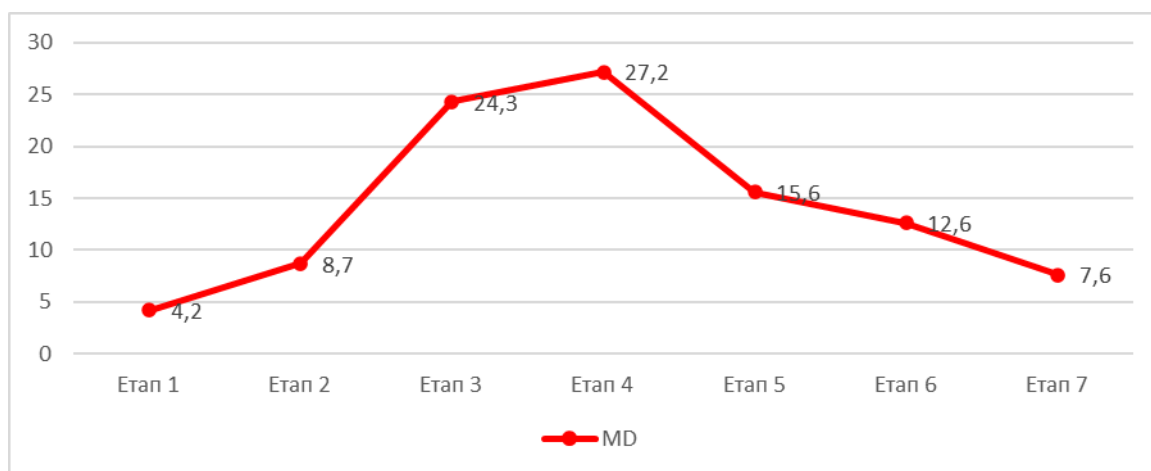


Рис. 10. Динаміка порушень метаболізму (MD, %) у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, у яких використовувалась технологія «Minimal flow anesthesia» з газотоком FGF $\leq 0,5$ л/хв.

Доведено, що при відсутності можливості проведення персоналізованого періопераційного енергомоніторингу, при використанні технології Minimal flow anesthesia, необхідний ретельний моніторинг FiO₂-FeO₂ для запобігання виникнення абсолютного дефіциту O₂ в дихальному контурі та покриття його потреби в метаболізмі органів і систем. При цьому, важливий контроль чинників, які можуть підвищити потребу в кисню (температура тіла, тахікардія, ступінь хірургічної агресії, тощо). Встановлено, що у випадках зниження різниці FiO₂-FeO₂ нижче 4,4%, необхідний негайний перехід на FGF ≥ 1 л/хв.

Встановлено, що пацієнти з гострим калькульозним холециститом під час лапароскопічних оперативних втручань мали суттєві порушення гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму, особливо на етапі перебування пацієнта у зворот-

ному положенні Тренделенбурга, накладанні пневмоперитонеуму та початку оперативного втручання, коли метаболізм знижувався до базального рівня і, навіть, нижче. Метаболізм на цих етапах дослідження знижувався з перевагою змін у групі енергоаудиту. Так, у цій групі на етапі індукції він знизився на 102 кал/хв/м^2 (13,6%), а в групі енергомоніторингу – на 68 кал/хв/м^2 (10%), порівняно з вихідним значенням. На етапі зворотного положення Тренделенбурга, накладанні карбоксиперитонеуму і початку операції метаболізм мав значення, близькі до базальних. Так, у групі енергоаудиту він знизився на 23,2% і становив $578 \pm 12 \text{ кал/хв/м}^2$, а в групі енергомоніторингу – на 17,7% та мав значення $623 \pm 11 \text{ кал/хв/м}^2$ ($p < 0,05$). В групі енергомоніторингу спостерігалось більш інтенсивне відновлення MRI та перевищення відповідних значень групи енергоаудиту зі зниженням порушення метаболізму до безпечного рівня ($5,4 \pm 2,7\%$) та повного відновлення до вихідних значень ($p < 0,05$). Пацієнти групи енергомоніторингу швидше пробуджувалися після наркозу та переводилися з операційної в палату після закінчення оперативного втручання.

Доведено, що у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом своєчасна корекція гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму, за рахунок посилення інфузійної терапії, оптимізації показників вентиляції, газообміну, гемодинаміки та використання глюкокортикоїдів, з урахуванням динаміки змін метаболізму та визначення ступеня його порушень, робить періопераційну інтенсивну терапію більш безпечною.

Відомо, що ожиріння – це хронічне та виснажливе захворювання, яке має безліч патологічних проявів серцево-судинної, дихальної, ендокринної, гемокоагуляційної систем і, як наслідок, підвищує загальну смертність, пов'язану з ними. Метаболічна та бариатрична хірургія, наразі, є найбільш ефективним лікуванням морбідного ожиріння, що дає довготривалу стабілізацію метаболізму при цьому захворюванні. Використання багатокомпонентної низько поточною інгаляційної анестезії з випереджуючою мультимодальною аналгезією, за протоколами прискореної реабілітації Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), зі зниженням івазивності хірургічного втручання та ранньою активізацією пацієнтів з морбідним ожирінням, дозволяє найбільш безпечно проводити анестезіологічний супровід таких оперативних втручань та є базовим стандартом проведення анестезіологічного забезпечення і періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з морбідним ожирінням.

Встановлено, що, використання персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, сумісно з багатокомпонентною інгаляційною низько поточною анестезією та упереджуючою мультимодальною аналгезією, за протоколами прискореної реабілітації ERAS зі зниженням івазивності хірургічного втручання та ранньою активізацією пацієнтів, дозволяє уникати, а, в разі необхідності, корегувати порушення метаболізму, які виникають внаслідок невідповідності енергокисневого забезпечення рівню метаболічних потреб, обумовлених морбідним ожирінням.

Із наведених у роботі даних дослідження клінічного випадку тяжкого ускладнення тривалого карбоксиперитонеуму при лапароскопічній правобічній геміколонектомії та його лікування, встановлено наступне. При тривалому карбоксиперито-

неумі, з четвертої години оперативного втручання, відбувалося суттєве зниження DO_2 та VO_2 , при підвищенні показників екстракції кисню до 29,5%, що вказувало на виникнення суттєвого напруження кисневого режиму та відповідні ризики енергокисневого забезпечення на цьому етапі. У міру підвищення інтраабдомінального тиску по ходу оперативного втручання, зростала концентрація CO_2 як в артеріальній крові, так і в газовій суміші, що видихається. Це призвело до респіраторного, а у подальшому – змішаного ацидозу, що потребувало їх корекції. Для ліквідації гіперкапнії застосовувалися безпечно збільшення дихального об'єму та частоти дихання, підвищення позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP), зміна співвідношення вдих/видих із 1:2 на 1:1. Некомпенсований змішаний ацидоз додатково потребував відповідної корекції 4,2% розчином соди-буфер, з урахуванням дефіциту баз (-BE) КЛС та маси тіла пацієнтки. Використання персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу виявило порушення метаболізму, пов'язані з виникненням дихального та змішаного ацидозу, надало можливість своєчасно розпочати періопераційну інтенсивну терапію, використовуючи усі важелі респіраторної, гемодинамічної, метаболічної підтримки та корекції КЛС, що дозволило своєчасно запобігти виникненню тяжких періопераційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної анестезіології, а саме – підвищення якості, ефективності та безпеки анестезіологічного забезпечення оперативних втручань та зниження ліжко-днів у пацієнтів шляхом розробки та впровадження персоніфікованих технологій інтенсивної терапії, які ґрунтуються на використанні періопераційного енергомоніторингу

1. Метод періопераційного енергомоніторингу суттєво доповнює «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» WFSA, підвищує безпеку пацієнтів завдяки виявленню порушень метаболізму та своєчасно проводячи відповідну патогенетичну корекцію.

Розроблена універсальна формула визначення рівня метаболізму хворого у вигляді: $MR = 0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / P_a CO_2) \times (F_i O_2 - F_e O_2) \times EEO_2$, де енергетичний еквівалент кисню (EEO_2) формули цієї моделі енергомоніторингу був визначений шляхом біохімічних розрахунків «безбілкового» окислення (жирів і вуглеводів) у людини та однофакторного лінійного регресійного аналізу отриманих результатів, виявивши високий кореляційний зв'язок (коефіцієнт детермінації моделі $R^2=0,99$) між EEO_2 і респіраторним коефіцієнтом RQ .

Метод реалізований у вигляді комп'ютерної програми, яка була створена на основі розробленої універсальної формули, та відтворений на спеціальному пристрої під Android 5. Вхідні дані традиційні: вага (кг), зріст пацієнта (см); V_E – вентиляція легень за хвилину (мл/хв); $P_E CO_2$, $P_a CO_2$ – парціальний тиск CO_2 у газі, що видихається та артеріальній крові (мм рт. ст.); $F_i O_2$ і $F_e O_2$ – фракція O_2 (в одиницях)

у газовій суміші, яка вдихається та видихається (%/100); $F_{E}CO_2$ – фракція CO_2 у суміші, що видихається, P_b – барометричний тиск навколишнього повітря, який, зазвичай, можна прийняти за 760 мм рт. ст.; 0,863 – коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи BTPS.

2. Розроблена методологія проведення персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу з використанням непрямой калориметрії та визначенням наступних показників: індексу поточного метаболізму (Metabolic Rate Index, MRI, кал/хв/м²); базального метаболізму (Basal Metabolic Rate Index, BMRI, кал/хв/м²); цільового метаболізму (Target Metabolic Rate Index, TMRI, кал/хв/м²); тяжкості порушення метаболізму (Metabolic Disorders, MD, %), що дозволяє своєчасно виявляти порушення метаболізму та проводити відповідну патогенетичну корекцію.

3. У всіх пацієнтів з тиреотоксикозом були прояви гіперметаболізму внаслідок нестійкої антитиреоїдної субкомпенсації, не зважаючи на попередню доопераційну та передопераційну антитиреоїдну підготовку. На етапах мобілізації та видалення щитоподібної залози спостерігалися прояви гіпердинамії та гіперметаболізму. У групі, де використовувався селективний β -адреноблокатор есмололу гідрохлорид, ці прояви були більш інтенсивні, мали достатньо високі порушення метаболізму – $42,8 \pm 2,3\%$, порівняно з групою, де використовувався селективний агоніст α_{2A} -адренорецепторів дексметомідин – $31,2 \pm 1,6\%$. Після видалення щитоподібної залози, відновлення метаболізму в групі дексметомідину відбувалося на багато швидше, порівняно з групою есмололу та на момент закінчення оперативного втручання, порушення метаболізму в ній було нижче вихідного значення – $2,7 \pm 0,1$ проти $9,5 \pm 0,1\%$, де використовувався есмолол. Порівняння двох методів анестезії при проведенні планової тиреоїдектомії свідчить про перевагу методу анестезії з використанням дексметомідину, який набагато ефективніше знижує хірургічний операційний стрес (рівень кортизолу крові під час пробудження: $253,2 \pm 38,9$ нмоль/л у групі дексметомідину та $395,6 \pm 57,9$ нмоль/л у групі есмололу).

4. Доведено, що у 45,9% хворих з вторинним гіперпаратиреозом на тлі термінальної стадії хронічної ниркової недостатності та програмного гемодіалізу діагностовано глюкокортикоїдну недостатність, низький рівень метаболізму, що може призвести до необоротних проявів у органах і системах життєзабезпечення, підвищити ризики періопераційних і післяопераційних ускладнень та летального наслідку при паратиреоїдних оперативних втручаннях з порушеннями метаболізму: $13,4 \pm 2,3\%$ у групі з референтними значеннями рівня кортизолу крові та $54,7 \pm 3,3\%$ у групі пацієнтів, де кортизол крові був нижче референтних значень. У пацієнтів, які перед операцією мали референтні значення кортизолу крові, протягом усього дослідження значущих порушень гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму не відмічалось. Це були стабільні пацієнти, їм було достатньо виконання протоколу періопераційної інтенсивної терапії, вони не потребували подальшої корекції вітальних функцій та метаболізму. Пацієнти з низьким вихідним значенням кортизолу крові, крім стандартних засобів періопераційної терапії, потребували в/в крапельного введення глюкокортикоїдів (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон) під конт-

ролем показників енергомоніторингу, а саме, поточного і цільового метаболізму з наступною оцінкою рівня метаболічних порушень (MD), причому, більш ефективно відновлення метаболізму було при використанні гідрокортизону, де виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між його дозою та швидкістю відновлення метаболізму: $r=0,658$ ($p=0,044$; $R^2=0,724$). Для преднізолону він становив: $r=0,494$ ($p=0,049$; $R^2=0,573$), для дексаметазону – $r=0,374$ ($p=0,043$; $R^2=0,236$).

5. Періопераційне визначення цільового, поточного та базального метаболізму, під час оперативних втручань та у післяопераційному менеджменті і реабілітації у пацієнтів із вторинним гіперпаратиреозом дозволяє своєчасно збільшувати дозу глюкокортикоїдів з метою корекції порушень метаболізму, оцінювати ефективність та якість проведення періопераційної та післяопераційної інтенсивної терапії, основним напрямком якої є оптимізація показників гемодинаміки, кисневого режиму, кислотно-лужного стану крові, з урахуванням динаміки змін метаболізму та визначення тяжкості їх порушень, що й призвело до значного зниження ліжка-дня в їх лікуванні – з $5,3\pm 0,4$ до $1,1\pm 0,1$ ($M\pm SD$).

6. Встановлено, що під час ендовідеохірургічних втручань (ЕВХВ), тривале підвищення інтраабдомінального та екстраперитонеального тиску вище 15-17 мм рт. ст., призводить до зростання концентрації CO_2 в артеріальній крові та газовій суміші, що видихається, несе в собі ризики виникнення респіраторного та, в подальшому, змішаного ацидозу. Доведено, що під час ЕВХВ, при інтраабдомінальному тиску ≥ 15 мм рт. ст., підвищення $PetCO_2$, $PaCO_2$ виникає лише через 1,5 год. після початку операції, не буває критичним та легко корегується протягом операції, якщо вона не триває понад трьох годин. У випадках екстраперитонеального тиску > 15 мм рт. ст., підвищення $PetCO_2$, $PaCO_2$ відбувається вже через 30 хв. від створення екстраперитонеального тиску, що потребує більш ретельної вентиляційної корекції.

7. Доведено, що усі пацієнти, яким проводяться тривалі ЕВХВ з використанням інтра- та ретроперитонеуму (грижі передньої черевної стінки, черевної порожнини, стравохідного отвору діафрагми, видалення жовчного міхура, якщо операція виявилась тривалою, пухлини черевної порожнини, бариатричні оперативні втручання тощо), де був тривалий карбоксиперитонеум з тиском ≥ 15 мм рт. ст., велика ранова поверхня абсорбції CO_2 , під час оперативних втручань, особливо у осіб похилого віку, які мають суттєві порушення метаболізму та/або великі ризики періопераційного зниження метаболізму, є обґрунтуванням необхідності післяопераційного використання у них енергоаудиту за наркозними листами історій хвороб, з метою подальшої корекції післяопераційної інтенсивної терапії, особливо при наявності післяопераційних ускладнень.

8. Встановлено, що у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, з моменту зворотного положення Тренделенбурга пацієнта на операційному столі, накладання карбоксиперитонеуму та початку оперативного втручання і до етапу крурорафії та фундоплікації, виникає суттєве зниження метаболізму до базального рівня зі зростанням ступеня його порушення з $3,8\pm 2,3$ до $20,2\pm 3,7\%$ за рахунок зниження доставки (на 23,9%) та споживання (на 8,9%) кисню зі значним компенса-

торним посиленням екстракції кисню $O_2ER=31,5\pm 0,4\%$. Такі порушення метаболізму несуть у собі серйозні ризики виникнення періопераційних та післяопераційних ускладнень, а тому потребують відповідної метаболічної корекції.

Доведено, що персоніфікований періопераційний енергомоніторинг з визначенням поточного (MRI) і цільового (TMRI) метаболізму та ступеня його порушень (MD) у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми дозволяє своєчасно коригувати порушення метаболізму за рахунок поліпшення показників гемодинаміки, оптимізації кисневого режиму завдяки корекції волемії, використання глюкокортикоїдів як адаптогену на найбільш стресорних етапах хірургічного втручання: зворотному положенні Тренделенбурга на операційному столі пацієнта, накладанні карбоксиперитонеуму та виникнення карбоксимедіастинуму. При використанні персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу пацієнти швидко пробуджуються після наркозу та переводяться з операційної відразу в палату, не потребуючи проведення інтенсивної терапії в умовах ВАІТ. При цьому, післяопераційний біль, за даними ВАШ, у них через 6 та 12 годин після пробудження значно нижчий, ніж у тих, де енергомоніторинг не використовувався.

9. Доведено, що використання технології «Minimal flow anaesthesia» з мінімальним газотоком $FGF \leq 0,5$ л/хв. у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, без динамічного персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, несе реальні ризики виникнення порушень життєво важливих функцій органів і систем внаслідок можливого виникнення абсолютного дефіциту O_2 , зумовленого низьким газотоком, що може не відповідати потребі організму.

10. Встановлено, що пацієнти з гострим калькульозним холециститом, під час лапароскопічних хірургічних втручань, мають значні порушення гемодинаміки, кисневого режиму і метаболізму, з перевагою змін під час перебування пацієнта на операційному столі у зворотному положенні Тренделенбурга, накладанні карбоксиперитонеуму та початку операції, коли рівень метаболізму знижується майже до базального, що є обґрунтуванням необхідності використання у них персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу.

Доведена необхідність посилення інфузійної терапії збалансованими сольовими розчинами та внутрішньовенного крапельного введення 125–250 мг преднізолону під контролем показників поточного та цільового метаболізму з наступними визначенням та оцінкою метаболічних порушень, з моменту перебування пацієнта у зворотному положенні Тренделенбурга, накладання карбоксиперитонеуму, початку хірургічного втручання і до видалення жовчного міхура.

11. Впровадження персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу, сумісно з багатокомпонентною інгаляційною низькопоточною анестезією та упереджуючою мультимодальною аналгезією, за протоколами прискореної реабілітації Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), в роботу хірургічного центра ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС призвело до зниження ліжко-дня пацієнтів хірургічного профілю ($M\pm SD$):

1) тиреотоксикоз – з $4,3\pm 0,4$ до $2,1\pm 0,2$;

2) вторинний гіперпаратиреоз – з $5,4\pm 0,3$ до $1,2\pm 0,1$;

- 3) пахові грижі та грижі передньої черевної стінки:
 - а) трансабдомінальні преперитонеальні герніопластики – з $1,8 \pm 0,3$ до $1,4 \pm 0,2$;
 - б) тотальні екстраперитонеальні герніопластики – з $1,6 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,3$;
- 4) грижі стравохідного отвору діафрагми – з $4,2 \pm 0,3$ до $3,1 \pm 0,5$;
- 5) гострий калькульозний холецистит – з $2,1 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,3$;
- 6) морбідне ожиріння – з $6,2 \pm 0,3$ до $4,2 \pm 0,2$;
- 7) пухлини черевної порожнини – з $6,3 \pm 0,4$ до $4,5 \pm 0,3$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з субкомпенсованим тиреотоксикозом корекцію метаболічних порушень необхідно проводити із застосуванням β -блокаторів і дексметотимідину. При тяжкості порушення метаболізму (MD) $> 15\%$ до індукції наркозу розпочинають введення есмололу гідрохлориду: навантажувальна доза становить 500 мкг/кг/хв впродовж першої хвилини і далі – 25-50 мкг/кг/хв під контролем ЕКГ та показників гемодинаміки. Хорошою альтернативою є введення 0,1 мкг/кг/год дексметотимідину, поступово збільшуючи дозу з кроком на 0,1 мкг/кг/год, підтримуючи постійний цільовий рівень сну, під контролем показників гемодинаміки, ЕКГ та метаболізму, не перевищуючи 0,8 мкг/кг/год.

2. У пацієнтів з ВГПТ і термінальною стадією ХНН необхідно проводити контроль поточного метаболізму з визначення ступеня його порушень. При тяжкості порушення метаболізму (MD) $< 15\%$ у премедикації використовується 8-16 мг дексаметазону, при MD $> 15\%$ з початку операції вводиться преднізолон 125-250 мг в/в крапельно під контролем MR, TMR, MD. При продовженні зниження MR та рості TMR, відносно вихідних значень, додатково вводиться 250-500 мг преднізолону в/в, постійно визначаючи ступінь порушень метаболізму. Якщо MR продовжує знижуватися, наближаючись до BMR, додатково – гідрокортизон 125-250 мг в/в.

3. У пацієнтів з ВГПТ та термінальною стадією ХНН, які знаходяться на програмованому гемодіалізі, необхідно проводити обов'язковий як доопераційний так і післяопераційний контроль рівня кортизолу крові з метою диференційного підходу до лікування в післяопераційному періоді: визначення дози внутрішньовенних форм глюкокортикоїдів та, за необхідності, тривалого післяопераційного прийому їх всередину.

4. Основним напрямком післяопераційної реабілітації пацієнтів з ВГПТ після ПТХВ, які знаходяться на програмованому гемодіалізі у зв'язку з термінальною стадією ХНН, є корекція порушення обміну кальцію та вітаміну Д₃, сумісно з корекцією порушень метаболізму за рахунок оптимізації показників гемодинаміки, кисневого режиму, кислотно-лужного стану крові та використання глюкокортикоїдів, з урахуванням динаміки змін метаболізму та визначення тяжкості їх порушень.

5. У хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми з моменту зворотного положення Тренделенбурга, накладання карбоксиперитонеуму, початку оперативного втручання і до етапу крурорафії і фундоплекції, необхідно посилювати інфу-

зійну терапію збалансованими сольовими розчинами (500-800 мл) та в/в крапельно вводити 125-250 мг преднізолону під контролем поточного та цільового метаболізму, з наступним визначенням та оцінкою рівня метаболічних порушень.

6. Використання технології «Minimal flow anesthesia» з газотоком $FGF \leq 0,5$ л/хв., без динамічного контролю періопераційного метаболізму, несе реальні ризики виникнення порушень життєво важливих функцій органів і систем внаслідок абсолютного дефіциту O_2 , обумовленого низьким газотоком, що не відповідає потребі організму.

7. За відсутності можливості проведення персоналізованого періопераційного енергомоніторингу, при використанні технології «Minimal flow anesthesia», необхідний ретельний моніторинг FiO_2 – FeO_2 , для запобігання виникнення абсолютного дефіциту O_2 в дихальному контурі та покриття його потреби в метаболізмі органів і систем, при цьому важливим є контроль чинників, які можуть підвищити потребу в кисні (температура тіла, тахікардія, ступінь хірургічної агресії тощо). У випадках зниження різниці FiO_2 – FeO_2 нижче 4,4% – негайний перехід на $FGF \geq 1$ л/хв.

8. У пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою та гострим калькульозним холециститом з моменту перебування пацієнта у зворотному положенні Тренделенбурга, накладанні пневмоперитонеуму та початку оперативного втручання і до видалення жовчного міхура, необхідне посилення інфузійної терапії збалансованими сольовими розчинами та внутрішньовенне крапельне введення 125-250 мг преднізолону під контролем показників поточного та цільового метаболізму з наступними визначенням та оцінкою метаболічних порушень.

9. При тривалому карбоксиперитонеумі, у міру підвищення інтраабдомінального тиску з четвертої години оперативного втручання, якщо відбувається суттєве зниження DO_2 та VO_2 та зростання концентрації CO_2 як в артеріальній крові, так і в газовій суміші, що видихається, для ліквідації суттєвого напруження кисневого режиму та ліквідації гіперкапнії необхідно застосовувати безпечне збільшення дихального об'єму та частоти дихання, підвищення позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP), зміну співвідношення вдих/видих із 1:2 на 1:1.

10. Неінвазивний (спрощений) варіант періопераційного енергомоніторингу (без аналізу артеріальної крові): для визначення показників поточного метаболізму (Metabolic Rate, MR, кал/хв/м²), базального метаболізму (Basal Metabolic, BMR, кал/хв/м²) необхідно ввести до комп'ютерної програми наступні показники: до операції – ПІБ, Атм.Т – 760 мм рт. ст., стать, зріст, вага, вік, Hb; протягом операції – АТс, АТд, ЧСС, V_e , FiO_2 і FeO_2 , Hb – динаміка. На виході отримуємо MR, BMR, MBP, SVI, CI, SVRI, DO_2 , VO_2 , RQ, EEO₂.

11. Малоінвазивний варіант періопераційного енергомоніторингу (з аналізом артеріальної крові): для визначення показників поточного метаболізму (Metabolic Rate, MR, кал/хв/м²), базального метаболізму (Basal Metabolic, BMR, кал/хв/м²), цільового метаболізму (Target Metabolic Rate, TMR, кал/хв/м²) та тяжкості порушення метаболізму (Metabolic Disorder, MD, %) необхідно ввести до комп'ютерної програми наступні показники: до операції – ПІБ, Атм.Т – 760 мм рт. ст., стать, зріст,

вага, вік, Hb; протягом операції – АТс, АТд, ЧСС, Ve, FiO₂ і FeO₂, HCO₃, pH, Hb – динаміка. На виході отримуємо MR, TMR, BMR, MD, MBP, SVI, CI, SVRI, DO₂, VO₂, RQ, EEO₂, O₂ER.

12. Інвазивний варіант періопераційного енергомоніторингу (з аналізом артеріальної та змішаної венозної крові): для визначення показників поточного метаболізму (Metabolic Rate, MR, кал/хв/м²), базального метаболізму (Basal Metabolic, BMR, кал/хв/м²), цільового метаболізму (Target Metabolic Rate, TMR, кал/хв/м²) та тяжкості порушення метаболізму (Metabolic Disorder, MD, %) необхідно ввести до комп'ютерної програми наступні показники: до операції – ПШ, Атм.Т – 760 мм рт. ст., стать, зріст, вага, вік, Hb; протягом операції – АТс, АТд, ЧСС, Ve, FiO₂ і FeO₂, HCO₃, pH, SvO₂, Hb – динаміка. На виході отримуємо MR, TMR, BMR, MD, MBP, SVI, CI, SVRI, DO₂, VO₂, RQ, EEO₂, O₂ER.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Черній ВІ, Денисенко АІ. Періопераційний метаболізм пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2022;(3):22-9. doi: 10.25284/2519-2078.3(100).2022.267763. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

2. Черній ВІ, Денисенко АІ. Персоніфікований енергомоніторинг та можливості його використання в періопераційному менеджменті у пацієнтів з грижею стравохідного отвору діафрагми. Медицина невідкладних станів. 2022;18(5):5-11. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.5.2022.1505>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

3. Черній ВІ, Денисенко АІ. Періопераційний метаболізм у хворих з гострим калькульозним холециститом та способи його корекції. Клін. та профілакт. медицина. 2022;(2):26-35. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(20\).2022.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(20).2022.03). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

4. Денисенко АІ, Черній ВІ. Мінімальний газоток, його місце в періопераційному менеджменті оперативних втручань у пацієнтів з грижею стравохідного отвору діафрагми. Клін. та профілакт. медицина. 2022;(4):48-56. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(22\).2022.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(22).2022.08). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

5. Денисенко АІ. Спосіб використання дексмететомідину при оперативних втручаннях у хворих тиреотоксикозом. Grail of Science. 2022 June;16:572-574;(16, Correspondence III International scientific and practical conference Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of science. 2022 June 17, Vienna, Austria) doi: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.06.2022.097>.

6. Денисенко АІ. Особливості анестезіологічного забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія у пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом. В: Collection of scientific papers «SCIENTIA» with proceedings II International scientific and theoretical

conference Science of XXI century: development, main theories and achievements; 2022 June 24; Helsinki, Republic of Finland. 2022;3, p. 74-9. doi: <https://doi.org/10.36074/scientia-24.06.2022>.

7. Денисенко А, Черній В. Використання періопераційного енергомоніторингу в інтенсивній терапії у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Grail of Science. 2022 June;16:502-513 (Correspondence III International scientific and practical conference Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of science. 2022 June 17, Vienna, Austria) doi: <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.06.2022.083>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

8. Черній ВІ, Денисенко АІ. Стратегія зниження гіперкапнії при трансабдомінальних і екстраабдомінальних герніопластиках. Медицина невідклад. станів. 2022;18(4):19-24. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1496>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

9. Денисенко АІ, Черній ВІ. Ризики періопераційної гіперкапнії. Клінічне спостереження: випадок тяжкого ускладнення тривалого карбоксиперитонеуму при лапароскопічній правобічній геміколонектомії та його лікування. Клін. хірургія. 2022;89(9/10 Дод, Матеріали V з'їзду колопроктологів України; 2022 Жовт 20-22; Київ):108-10. <http://hirurgiya.com.ua>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

10. Denysenko AI, Cherniy VI. Possibilities of using perioperative energy monitoring in intensive care in patients with acute calculous cholecystitis. Wiad Lek. 2022;75(11 pt 1):2569-73. doi: [10.36740/WLek202211102](https://doi.org/10.36740/WLek202211102). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

11. Denysenko AI, Cherniy VI. Specific features of postoperative rehabilitation of patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroid surgery intervention. Acta Balneologica. 2022;64:327-32. <https://doi.org/10.36740/abal202204109>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

12. Черній ВІ, Денисенко АІ. Концентрація кортизолу крові, гемодинаміка та метаболізм пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом, можливості періопераційної корекції. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2021;(3):54-63. doi: [10.25284/2519-2078.3\(96\).2021.242148](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(96).2021.242148). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

13. Денисенко АІ, Черній ВІ, Ткаченко РП. Вопросы лечения вторичного гиперпаратиреоза глазами анестезиолога. Опыт периоперационного анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при паратиреоидном хирургическом вмешательстве. Клін. та профілакт. медицина. 2021;(2):4-16. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.01). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

14. Денисенко АІ, Черній ВІ. Періопераційний метаболізм у пацієнтів з тиреотоксикозом, можливості його корекції. Клін. та профілакт. медицина. 2021;(3)17:36-48. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(17\).2021.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(17).2021.05) *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних)*.

15. Денисенко АІ, Черній ВІ. Періопераційний метаболізм у хворих на вторинний гіперпаратиреоз і способи його корекції. Патологія. 2021;18(3):321-7.

doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.238811>. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

16. Денисенко АІ, Черній ВІ. Особливості періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Клін. хірургія. 2021;88(11-12):15-21. doi: 10.26779/2522-1396.2021.11-12.15. *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

17. Черній ВІ, Денисенко АІ. Сучасні можливості використання непрямой калориметрії у періопераційному енергомоніторингу. Клін. та профілакт. медицина. 2020;(2):79-89. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

18. Черній ВІ, Денисенко АІ. Досвід використання дексмететомідину при оперативних втручаннях у хворих тиреотоксикозом. Pain, Anaesthesia & Intensive Care. 2020;(3):39-48. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(92\).2020.211474](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(92).2020.211474). *(Здобувачу належить ідея, збір матеріалу, обробка даних).*

19. Денисенко АІ. Оцінка ефективності використання парацетамолу в періопераційному знеболюванні під час ендовідеохірургічних втручань на органах черевної порожнини. Клін. хірургія. 2018;85(11):65-7. doi: 10.26779/2522-1396.2018.11.65.

20. Ткаченко РП, Курик ОГ, Головка АС, Денисенко АІ. Клінічне спостереження нетипової медулярної карциноми щитоподібної залози. Клін. хірургія. 2018;85(4):77-8. doi: 10.26779/2522 1396.2018.04.77. *(Здобувачем самостійно проведено передопераційне обстеження, анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія пацієнта).*

21. Денисенко АІ. Особенности периоперационного ведения пациентов при эндовидеохирургических вмешательствах. Положение пациента на операционном столе, влияние на систему органов жизнеобеспечения: гемодинамика. Клін. хірургія. 2015;(7):69-72.

22. Денисенко АІ. Особенности периоперационного ведения пациентов при эндовидеохирургических вмешательствах. Газообмен, механика легких, центральная нервная система, функция печени, почек, выбор анестетиков, интенсивная терапия, противопоказания. Клін. хірургія. 2015;(8):62-67.

23. Денисенко АІ. Особенности периоперационного обезболивания при эндовидеохирургических вмешательствах. Біль, знеболювання і інтенсив. терапія. 2013;(2):138-40.

24. Ткаченко РП, Денисенко АІ, Губарь ОС. Періопераційна профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією. Клін. хірургія. 2014;11(2):69-70. <https://hirurgiya.com.ua/index.php/jornal/issue/view/83/11-2-2014>. *(Дисертантом самостійно проведені анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія у пацієнтів, набір клінічного матеріалу та статистична обробка даних).*

25. Денисенко АІ. Показники енергобіомоніторингу при ендовідеохірургічних втручаннях. Вісн. проблем біології і медицини. 2015;3(2):256-9.

26. Ткаченко РП, Дудар Ю, Денисенко АІ, Губар ОС. Вторинний гіперпаратиреоз та ренальна остеодистрофія у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на лікуванні програмним та перитонеальним діалізом. Вісн. проблем біології і медицини. 2013;4(1):209-12. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_4%281%29_44. (Здобувачем самостійно проведено набір клінічного матеріалу, його обробку та формулювання висновків щодо анестезіологічного забезпечення і періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів вторинним та третинним гіперпаратиреозом).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

27. Денисенко АІ. Профилактика и интенсивная терапия абдоминального компартмент-синдрома. В: V Британсько-Український Симпозіум з міжнародною участю «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на особливостях лікування осіб похилого віку», 2013 Квіт 24-25; Київ. Острые и неотлож. состояния в практике врача. 2013;1:75-6. (www.emergency.health-ua.com).

28. Денисенко АІ. Цільові показники альвеолярної концентрації севорану при загальному знеболенні під час ендовідеохірургічних втручань. В: VI Британсько-Український Симпозіум з міжнародною участю «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу», 2014 Квіт 24-25; Київ. Острые и неотлож. состояния в практике врача. 2014;1:14. (www.emergency.health-ua.com).

29. Денисенко АІ. Удосконалений спосіб періопераційної безпеки. В: VI Британсько-Український Симпозіум з міжнародною участю. Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу. 2014 Квіт 24-25; Київ. Острые и неотлож. состояния в практике врача. 2014;1:15. (www.emergency.health-ua.com).

30. Денисенко АІ. Гемодинаміка при ендовідеохірургічних втручаннях. В: VII Британсько-Український Симпозіум з міжнародною участю «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах травми, кровотечі та сепсису», 2015 Квіт 23-24; Київ. Острые и неотлож. состояния в практике врача. 2015;1:10. (www.emergency.health-ua.com).

31. Денисенко АІ. Моніторинг BIS-індексу при загальному знеболенні – важливий компонент періопераційної безпеки. В: VIII Британсько-Український Симпозіум з міжнародною участю «Акцент на проблемах стандартизації в анестезіології, інтенсивній терапії та невідкладній допомозі при травмі та пораненнях», 2016 Квіт 20-23; Київ. Острые и неотлож. состояния в практике врача. 2016;(1/1):17-8. (www.urgent.com.ua).

32. Денисенко АІ. Оцінка ефективності використання парацетамолу в періопераційному знеболенні під час лапароскопічних операцій у дорослих. В: Тези XVII Регіональної науково-практичної конференції лікарів «Стійка система охорони здоров'я: розвиток первинної медико-санітарної допомоги та її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою», 2019 Трав 31; Херсон; 2019. с. 20-2.

Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації

33. Дячук ДД, Ткаченко РП, Денисенко АІ, Черній ВІ., Курик ОГ. Організація діагностики, хірургічного лікування та анестезіологічного супроводу вторинного та третинного гіперпаратиреозу: монографія. Даллас: Primedia eLaunch LLC; 2022 100 с. ISBN 979-8-88831-314-5. DOI: 10.36074/odxlasvtg-monograph.2022. doi: 10.36074/odxlasvtg-monograph.2022. *(Здобувачем самостійно проведено набір клінічного матеріалу, його обробку та формулювання висновків щодо анестезіологічного забезпечення і періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з вторинним та третинним гіперпаратиреозом).*

34. Ткаченко РП, Курик ОГ, Денисенко АІ, Яковенко ВО, Белемець НВ. Удосконалення діагностики і хірургічного лікування вторинного та третинного гіперпаратиреозу: метод. рек. (136.14/290.14). Київ: Макком, 2015. 27 с. *(Здобувачем самостійно проведено набір клінічного матеріалу, його обробку та формулювання висновків щодо анестезіологічного забезпечення і періопераційної інтенсивної терапії у пацієнтів з вторинним та третинним гіперпаратиреозом).*

35. Денисенко А.І, винахідник; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості хворих при загальному знеболенні. Патент України № 101957. 2015 Квіт 07.

36. Денисенко АІ, Смірнова ЛМ, Шифрін ГА, винахідники; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, патентовласник. Спосіб періопераційного моніторингу у пацієнтів. Патент України № 103406. 2015 Лип 13.

37. Денисенко А.І, винахідник; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, патентовласник. Спосіб періопераційної оцінки тяжкості стану хворих. Патент України № 105958 . 2016 Квіт 11.

38. Денисенко АІ, Черній ВІ, винахідники; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, патентовласник. Спосіб періопераційного енергомоніторингу пацієнтів Патент України № 141889.2019 Листоп 27.

АНОТАЦІЯ

Денисенко А. І. Персоніфіковане анестезіологічне забезпечення та періопераційна інтенсивна терапія при хірургічних втручаннях. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2023.

У дисертації представлено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуальної наукової проблеми в галузі медицини, що полягає в розробці та впровадженні в практику персоніфікованого анестезіологічного забезпечення та періопераційної інтенсивної терапії при хірургічних втручаннях, на основі розробленої технології непрямой калориметрії та створеної математичної моделі персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу з визначенням поточного, базального, цільового метаболізму та ступеня порушення метаболізму у вигляді комп'ютерної програми на спеціальному пристрої під Android 5.

Створена технологія використана у 1116 досліджуваних осіб: ретроспективно обстежено 122 пацієнта (61 – з грижами стравохідного отвору діафрагми, 61 – з гострим калькульозним холециститом), проспективно – 994 пацієнта із захворюваннями органів шиї, передньої черевної стінки та черевної порожнини.

Персоніфікований періопераційний енергомоніторинг істотно доповнює «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» WFSA, підвищує періопераційну безпеку пацієнтів та знижує ліжко-день, за рахунок виявлення порушень метаболізму та своєчасного проведення відповідної патогенетичної корекції.

Встановлено, що всі хворі на тиреотоксикоз, незалежно від попереднього передопераційного прийому антитиреоїдних препаратів, мали прояви гіперметаболізму, про що свідчило високе значення початкового метаболізму, яке перевищувало його базальний рівень більш ніж на 50% ($p < 0,05$). У всіх пацієнтів від початку хірургічного втручання до видалення щитовидної залози спостерігалось статистично значуще підвищення рівня кортизолу в крові, що свідчило про більш виражену активацію надниркових залоз на цих стадіях, з перевагою змін в групі при використанні есмололу ($p < 0,05$). Порівняння двох методів знеболення при плановій тиреоїдектомії показує перевагу методу знеболення з використанням дексмететомідину, який набагато ефективніше знижує хірургічне напруження (рівень кортизолу в крові під час пробудження: $253,2 \pm 38,9$ нмоль/л у групі дексмететомідину та $395,6 \pm 57,9$ нмоль/л у групі есмололу).

Доведено, що у 45,9% пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом внаслідок термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, які проходять програмний гемодіаліз, діагностується глюкокортикоїдна недостатність і низький рівень метаболізму, що може призвести до важких, високоризикованих незворотних змін, періопераційних ускладнень. Встановлено, що у пацієнтів з референтними значеннями кортизолу в крові (173-374 нмоль/л) порушення метаболізму становили $13,4 \pm 2,3\%$, а при рівні нижче цієї межі (91,5-168,0 нмоль/л) були в 4,1 рази вищими ($p < 0,05$) і досягали значення $54,7 \pm 3,3\%$.

Пацієнтам з низьким вихідним значенням кортизолу крові, крім стандартних засобів періопераційної терапії, від початку хірургічного втручання і до видалення паразитовидних залоз, необхідне внутрішньовенне крапельне введення глюкокортикоїдів (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон) під контролем поточного і

цільового метаболізму з подальшим визначенням та оцінкою рівня порушень метаболізму. Більш ефективно відновлення метаболізму відбувалося при застосуванні гідрокортизону, де виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між його дозою та швидкістю відновлення метаболізму: $r=0,658$ ($p=0,044$; $R^2=0,724$). Для преднізолону він склав: $r=0,494$ ($p=0,049$; $R^2=0,573$). Для дексаметазону $r=0,374$ ($p=0,043$; $R^2=0,236$).

Під час дослідження пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми, були виявлені значні порушення метаболізму, особливо на етапі зворотного положення Тренделенбурга операційного столу, застосування карбоксиперитонеуму та початку операції, де поточний метаболізм знижувався до базального рівня, суттєво не відрізняючись від нього ($p<0,05$). У той же час він набув значення на $158 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^2$ нижче цільового значення, зі значними порушеннями метаболізму, які становило $20,2 \pm 3,7\%$ ($p<0,05$). Доведено, що з моменту зворотного положення Тренделенбурга, накладення карбоксиперитонеуму, початку хірургічного втручання і до стадії крурографії і фундоплекції, необхідно посилювати інфузійну терапію збалансованими сольовими розчинами, внутрішньовенно вводити глюкокортикоїди (гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон) під контролем поточного і цільового метаболізму з наступним визначенням та оцінкою порушень метаболізму ($p<0,05$).

Встановлено, що застосування технології *minimal flow anesthesia* з мінімальним потоком свіжого газу ($\text{FGF} < 0,5 \text{ л/хв.}$), без динамічного контролю періопераційного метаболізму, несе реальні ризики порушення функцій життєзабезпечення органів і систем та виникнення абсолютного дефіциту кисню, внаслідок низького газотоку, який може не відповідати реальним потребам організму. Важливо контролювати фактори, здатні підвищити потребу в кисні (температура тіла, тахікардія, ступінь хірургічної агресії, тиреотоксикоз та ін.). Доведено, що у випадках зниження різниці $\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2$ нижче $4,4\%$ необхідний негайний перехід на $\text{FGF} \geq 1/\text{хв.}$

Встановлено, що у хворих на гострий калькульозний холецистит, під час лапароскопічних оперативних втручань, спостерігалися значні порушення гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму, особливо на етапі перебування пацієнта у зворотному положенні Тренделенбурга, застосування карбоксиперитонеуму та початку хірургічного втручання, коли рівень метаболізму знижувався до базального та, навіть, нижче.

Проведення післяопераційного енергоаудиту у хворих на гострий холецистит, які отримували стандартну терапію, виявило на даному етапі більш виражені порушення метаболізму, які виникли в результаті несвоєчасної та недостатнього посилення інфузійної терапії, що на тлі зниження СІ на $32,3\%$ призвело до порушення кисневого режиму зі зниженням DO_2 і VO_2 на $24,7$ і $12,4\%$ відповідно, збільшення екстракції кисню до $30,6 \pm 0,5\%$ і зниження метаболізму на $22,4\%$, майже до базального рівня ($p<0,05$).

Ключові слова: поточний метаболізм, цільовий метаболізм, порушення метаболізму, тиреотоксикоз, вторинний гіперпаратиреоз, грижі передньої черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, гострий калькульозний холецистит.

ANNOTATION

Denisenko A. I. Personalized anesthetic management and intensive perioperative therapy in surgical interventions. Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.30 «Anesthesiology and Intensive Care». Shupyk National University of Healthcare, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The thesis presents a theoretical substantiation and practical solution of an actual scientific problem in the field of medicine, which consists in the development and implementation of personalized anesthetic management and perioperative intensive care during surgical interventions, based on the developed technology of indirect calorimetry and the created mathematical model of personalized perioperative energy monitoring with the definition of the Metabolic Rate (MR), Target Metabolic Rate (TMR) and the degree of Metabolic Disorders (MD), in the form of a computer program on a special device for Android 5.

The created methodology of personalized perioperative energy monitoring was used in 1116 studied persons: retrospectively examined 122 patients (61 with hernias of the esophageal opening of the diaphragm, 61 with acute calculous cholecystitis), prospectively – 994 patients with diseases of the neck, anterior abdominal wall and abdominal cavity.

«International standards of safe anesthesiological practice» WFSA, increases the perioperative safety of patients and reduces the bed-day, due to the detection of metabolic disorders and the timely implementation of the appropriate pathogenetic correction.

It was established that all patients with thyrotoxicosis, regardless of previous preoperative antithyroid preparation, had manifestations of hypermetabolism, which was evidenced by a high value of initial metabolism, which exceeded its basal level by more than 50% ($p < 0.05$). In all patients, from the beginning of the surgical intervention until the removal of the thyroid gland, a statistically significant increase in the blood cortisol level was observed, which indicated a more pronounced activation of the adrenal system at these stages, with the advantage of changes in the group using esmolol ($p < 0.05$). A comparison of two methods of anesthesia during scheduled thyroidectomy shows the superiority of the method of anesthesia using dexmedetomidine, which much more effectively reduces surgical stress (blood cortisol level during awakening: 253.2 ± 38.9 nmol/l in the dexmedetomidine group, and 395.6 ± 57.9 nmol/l in the esmolol group).

It has been proven that 45.9% of patients with secondary hyperparathyroidism due to end-stage chronic renal failure, who are undergoing programmed hemodialysis, are diagnosed with glucocorticoid insufficiency and a low level of metabolism, which can lead to severe, high-risk irreversible changes, perioperative complications. It was established

that in patients with reference blood cortisol values (173-374 nmol/l), metabolic disorders accounted for $13.4 \pm 2.3\%$, and with a level below this limit (91.5-168 nmol/l), were 4,1 times higher ($p < 0.05$) and reached the value of $54.7 \pm 3.3\%$.

Patients with a low initial value of blood cortisol, in addition to the standard means of perioperative therapy, from start surgery until the moment of removal of the parathyroid glands, required intravenous drip administration of glucocorticoids (hydrocortisone, prednisolone, dexamethasone) under the control of Metabolic Rate and Target Metabolic Rate, followed by the determination and assessment of the level Metabolic Disorder. More effective recovery of metabolism occurred when using hydrocortisone, where a close positive correlation was found between its dose and the speed of recovery of metabolism: $r = 0.658$ ($p = 0.044$; $R^2 = 0.724$). For prednisolone, it was: $r = 0.494$ ($p = 0.049$; $R^2 = 0.573$). For dexamethasone $r = 0.374$ ($p = 0.043$; $R^2 = 0.236$).

During the study of patients with esophageal hiatal hernias, significant metabolic disorders were found, especially at the stage of the reverse Trendelenburg position of the operating table, application of carboxyperitoneum and the beginning of the operation, where the metabolism decreased to the basal level, not significantly different from it ($p < 0.05$). At the same time, the current metabolism acquired a value of $158 \text{ cal} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ below the target, with significant metabolic disorders, which amounted to $20,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0.05$). It has been proven that from the moment of reverse Trendelenburg position, imposition of carboxyperitoneum, the beginning of surgical intervention and before the stage of crurorrhaphy and fundoplication, it is necessary to strengthen infusion therapy with balanced salt solutions and intravenously administer glucocorticoids (hydrocortisone, prednisone, dexamethasone) under the control of current and target metabolism with the following determination and assessment of the level of metabolic disorders ($p < 0,05$).

It was established that the use of the technology with minimal gas flow (FGF < 0.5 l/min), without dynamic control of perioperative metabolism, carries real risks of disruption of vital functions of organs and systems, as a result of the possible occurrence of absolute oxygen deficiency, due to low gas flow, which may not meet the real needs of the body. It is important to control factors that can increase the need for oxygen (body temperature, tachycardia, degree of surgical aggression, thyrotoxicosis, etc.). It has been proven that in cases of reduction of the $\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2$ difference below 4.4%, an immediate transition to $\text{FGF} \geq 1/\text{min}$ is necessary.

It was established that patients with acute calculous cholecystitis, during laparoscopic surgical interventions, had significant disturbances in hemodynamics, oxygen regime and metabolism, especially at the stage of the patient's stay in the reverse Trendelenburg position, application of pneumoperitoneum and the beginning of the surgical intervention, when the level of metabolism decreased to the basal level and, even, below. Conducting a postoperative energy audit in patients with acute cholecystitis who received standard therapy revealed, at this stage, more pronounced metabolic disorders that arose as a result of untimely and insufficient intensification of infusion therapy, which, against the background of a decrease in CI by 32.3%, led to a violation of the

oxygen regime with a decrease in DO_2 and VO_2 by 24.7% and 12.4%, respectively, an increase in oxygen extraction rates to $30.6 \pm 0.5\%$ and a decrease in metabolism by 22.4%, almost to the basal level ($p < 0.05$).

Key words: metabolic rate, target metabolic rate, metabolic disorder, thyrotoxicosis, secondary hyperparathyroidism, hernias of anterior abdominal wall, hernias of esophageal orifice of the diaphragm, acute calculous cholecystitis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AAGBI – Асоціація анестезіологів Великобританії та Ірландії

ASA – Американське товариство анестезіологів

BMR – (Basal Metabolic Rate) – базальний метаболізм

BMRI (Basal Metabolic Rate Index) – індекс базального метаболізму

CI – серцевий індекс

CO_2 – вуглекислий газ

DO_2I – індекс доставки кисню

ERAS – прискорене відновлення після операції

FGF – газоток подачі свіжого газу в наркозно-дихальному апараті

FGF (Fresh Gas Flow) – газоток подачі свіжого газу в наркозно-дихальному апараті

FiO_2 , FeO_2 – фракції кисню, який вдихається та видихається в суміші

HR (Heart Rate) – частота серцевих скорочень

LFA – анестезія з низьким газотоком подачі свіжої газової суміші

MBP – середній артеріальний тиск

MD – порушення метаболізму

MFA – анестезія з мінімальним газотоком подачі свіжої газової суміші

MRI – індекс поточного метаболізму

MRI – індекс поточного метаболізму

O_2ER – коефіцієнт екстракції кисню

$PaCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові

PEEP – позитивний тиск в кінці видиху

$PetCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу наприкінці видиху

pH – негативний логарифм концентрації іонів водню

RQ – дихальний коефіцієнт

RR, Rate Respiration – частота дихання

TEP – тотальна екстраперитонеальна герніопластика

TMRI – індекс цільового метаболізму

TMRI (Target Metabolic Rate Index) – індекс цільового метаболізму

TV – дихальний об'єм

VO_2 – споживання кисню

VO_2I – індекс споживання кисню

V_e – вентиляція легень за хвилину

WFSA – Всесвітня федерація товариств анестезіологів

ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз

ЕВХВ – ендовідеохірургічне втручання

ЕЕО₂ – енергетичний еквівалент кисню

ПТХВ – паратиреоїдні хірургічні втручання

ТАРР – трансабдоміальна преперитонеальна герніопластика

ХНН – хронічна ниркова недостатність

Підписано до друку 30.05.2023. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 2302/16.

Надруковано ФОП Гузік О.М.
Реєстраційний номер № 2705814113
м. Київ, вул. Б. Гаврилишина, 16
Тел.: 338-16-61