

6. Brown, S. J., McLean, W. H. (2012). One remarkable molecule: filaggrin. *Journal of Investigative Dermatology*, 132 (3), 751–762. doi: 10.1038/jid.2011.393

7. Rice, R. H., Bradshaw, K. M., Durbin-Johnson, B. P., Rocke, D. M., Eigenheer, R. A., Phinney, B. S. et. al. (2013). Distinguishing Ichthyoses by Protein Profiling. *PLoS ONE*, 8 (10), e75355. doi: 10.1371/journal.pone.0075355

8. Richard, G. (2004). Molecular genetics of the ichthyoses. *Am. J. Med. Genet.*, 131C (1), 32–44. doi: 10.1002/ajmg.c.30032

9. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D., McLean, W. H. I. (2009). Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science*, 122 (9), 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969

10. Smith, F. J. D., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L. E., Zhao, Y. et. al. (2006). Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics*, 38 (3), 337–342. doi: 10.1038/ng1743

11. Tsvetkova, G. M. et. al. (2003). Патоморфологія болючої шкіри: посібник для лікарів. Москва: Медицина, 496.

12. Rebrov, O. (2002). Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica. Moscow: the media sphere, 312.

13. Nakaz vid 08.05.2009 № 312 Pro zatverdzhennja klinichnyh protokoliv nadannja medychnoi' dopomogy hvorym na dermatovenerologichni zahvorjuvannja. Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090508_312.html

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бондарь С. А.
Дата надходження рукопису 19.05.2015

Дмитренко Світлана Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: Svetlana7783@yandex.ru

УДК 616.323-089.87-089.5-07-053.2
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45317

ОЦІНКА АНТИСТРЕСОРНОГО ЗАХИСТУ РІЗНИХ СПОСОБІВ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ АДЕНОТОМІЇ У ДІТЕЙ

© М. Б. Пушкар, М. А. Георгіяц, О. В. Піонтковська

У статті наведена динаміка показників гемодинаміки та «маркерів стресу». Виявлено, що анестезія пропололом у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) забезпечує найбільш виражений рівень антистресорного захисту у порівнянні з анестезією севофлюраном у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) та метамізолом натрію (8–10 мг/кг), та тіопенталом натрію у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) при аденотомії у дітей
Ключові слова: аденотомія, внутрішньовенна анестезія, інгаляційна анестезія, маркери стресу, діти

Aim. An evaluation of the level of anti-stressor protection of the different methods of general anesthesia at adenotomy in children by the study of indicators of hemodynamics and the level of “stress markers”.

Materials and methods. Research includes 60 children 6–11 years old who underwent adenotomy. Patients were divided into 3 groups: I group (n=21) – were operated in conditions of intravenous anesthesia on the basis of propofol in combination with fentanyl; II group (n=19) – were operated in conditions of an inhalational anesthesia with sevoflurane in combination with fentanyl and sodium metamizol; III group (n=20) – were operated in conditions of intravenous anesthesia on the basis of sodium thiopental in combination with fentanyl. The differences considered reliable at $p < 0,05$ using *t*-criterion of Student. Coefficient of correlation was defined according to Pearson.

Results. It was revealed that in all groups at all stages of research the levels of insulin and glycemia didn't exceed the limits of the laboratory norm. At the stage of traumatic moment of an operation it was marked an increase of the cortisol level in the I group ($p > 0,05$), but this increase was in the limits of laboratory norm, in II and III groups was the more essential tendency to the growth of cortisol level but it wasn't marked a reliable difference in groups between the stages ($p > 0,05$). At the stage of extubation of trachea in patients of II and III groups it was marked a tendency to decrease of the cortisol level but the next morning after operation there were no reliable intergroup differences of cortisol level. The stable correlations between the “stress markers” and clinical indicators weren't fixed. BIS-monitoring in children in conditions of general anesthesia with sodium thiopental needs the more precise investigation.

Conclusions. Anesthesia with the use of propofol in combination with fentanyl (2 mkg/kg) ensures the most pronounced level of anti-stressor protection at an adenotomy in children

Keywords: adenotomy, intravenous anesthesia, inhalational anesthesia, stress markers, children

1. Вступ

Захист дитини від операційного стресу при проведенні анестезії є одним з головних завдань ане-

стезіолога. Операційний стрес викликає в організмі дитини відповідну реакцію з боку різних систем: нервової, серцево-судинної, ендокринної, метаболізму

[1, 2]. Особливе значення операційний стрес набуває саме у дітей [3], внаслідок недосконалості у них центральних і периферичних систем нейрогуморальної регуляції, що й зумовлює низьку адаптованість організму дитини. Зазвичай інтраопераційну оцінку адекватності анестезії проводять за допомогою показників гемодинаміки (частоти серцевих скорочень, артеріального тиску), капнометрії та відсутності рухів під час операції. Але не завжди всі вищепераховані клінічні показники дають об'єктивну оцінку адекватності анестезії. Основою періопераційної стресової відповіді є реакція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка викликає гіперглікемію, надмірне виділення адренкортикотропного гормону, кортизолу, соматотропіну, катехоламінів, ангіотензину II, глюкагону і лактату, а також зменшує секрецію інсуліну і тестостерону [4]. З огляду на це, саме наявність кореляційних зв'язків між показниками гемодинаміки та «маркерами стресу» може надати більш об'єктивну картину адекватності загальної анестезії.

2. Обґрунтування дослідження

Проблема хірургічного стресу непокоїть вчених вже давно. Цей напрямок в анестезіології залишається актуальним і в наш час [5–7]. На сьогодні вважається доведеним, що будь-який надзвичайний вплив на організм людини, в тому числі і хірургічне втручання, супроводжується розвитком вираженого операційного стресу, який є важливим патогенетичним фактором розвитку післяопераційних ускладнень [8, 9]. Це доповнюється, незважаючи на анестезіологічний захист, потужними ноцицептивними імпульсами, що виникають як під час операції, так і в найближчі терміни після неї.

Дитячий вік сам по собі є показанням для глибокої седації або загальної анестезії під час проведення більшості хірургічних втручань, а інгаляційні анестетики вже більш ніж 150 років є опорою педіатричної анестезіології [10]. Також не слід забувати, що сам наркоз, ще до приєднання операційної травми, призводить до змін гомеостазу і фактично є компонентом операційного стресу [11].

Попередні спроби вивчення реакції на стрес під час анестезії у практично здорових дітей показали суперечливі результати [12, 13]. У зв'язку з цим дослідження «маркерів стресу» і на сьогодні залишається актуальним, оскільки його результати є основою для об'єктивізації адекватності анестезії та вибору способу анестезії, що дозволяє обмежити пошкоджуючу дію хірургічної травми.

3. Мета дослідження

Метою нашого дослідження було вивчення рівня антистресорного захисту різних способів загальної анестезії при аденомотомії у дітей шляхом вивчення показників гемодинаміки та рівня «маркерів стресу».

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КЗОЗ Обласна ди-

тяча клінічна лікарня м. Харкова. До нього увійшли 60 дітей віком від 6 до 11 років, яким була проведена аденомотомія. Ступінь операційно-наркозного ризику у всіх пацієнтів відповідав I за ASA.

Критеріями виключення з дослідження були: діти віком молодші 5 років і старші 12 років; оперативні втручання на ЛОР-органах, за винятком аденомотомії; фізичний статус ASA III-IV; наявність тяжкої хронічної патології, що супроводжується порушеннями системного метаболізму та функціонування інших органів і систем; наявність органічного або функціонального ураження центральної нервової системи.

Залежно від способу загальної анестезії пацієнти були розподілені на 3 групи. I група (n=21) – пацієнти середнім віком $6,8 \pm 0,3$ років, оперовані в умовах внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу та фентанілу. II група (n=19) – пацієнти середнім віком $7,3 \pm 0,2$ років, оперовані в умовах інгаляційної анестезії севофлюраном та фентанілу. III група (n=20) – пацієнти середнім віком $7,7 \pm 0,4$ років, оперовані в умовах внутрішньовенної анестезії на основі тіопентала натрію та фентанілу. За віком, антропометричними даними та статтю пацієнти в групах не відрізнялися ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1
Антропометричні показники і розподіл за статтю в групах

Показник	I група (n=21)	II група (n=19)	III група (n=20)
Вік, років	$6,8 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,4$
хлопчики	10 (48±11 %)	9 (47±12 %)	11 (70±10 %)
дівчинки	11 (52±11 %)	10 (53±12 %)	9 (30±10 %)
Зріст, см	$128,2 \pm 2,8$	$129,3 \pm 2,1$	$131,0 \pm 1,5$
Вага, кг	$26,2 \pm 1,5$	$30,3 \pm 2,0$	$31,4 \pm 1,7$

Середня тривалість оперативного втручання у групах не відрізнялася ($p > 0,05$): у I групі – $7,4 \pm 0,4$ хвилини, у II групі – $7,5 \pm 0,6$ хвилини, у III групі – $7,1 \pm 0,3$ хвилини.

У I групі індукцію анестезії виконували з використанням 1 % розчину пропофолу ($2,5\text{--}3$ мг/кг), підтримання здійснювали фракційним введенням пропофолу з розрахунку (1 мг/кг), в середньому через $2,5\text{--}3$ хвилини після попереднього введення.

У II групі індукцію анестезії здійснювали севофлюран-кисневою сумішшю «болусною» методикою без попереднього заповнення дихального контура 8 об% севофлюрана при потоці кисню 4 л/хв. По досягненні клініки хірургічної стадії наркозу, підтримання анестезії здійснювали подачею $2\text{--}2,5$ об% севофлюрана при потоці свіжого газу 2 л/хв.

У III групі індукцію анестезії виконували з використанням тіопентала натрію ($5\text{--}6$ мг/кг), враховуючи короткочасність втручання, необхідності у повторному введенні анестетика з метою підтримання анестезії не було.

У I та III групах міорелаксація забезпечувалася введенням 2 % розчину дитиліну (2 мг/кг), підтриман-

ня міорелаксації здійснювали у пацієнтів I та III груп по мірі необхідності фракційним введенням дитиліну (1 мг/кг). Штучна вентиляція легень здійснювалася повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормокапні апаратом МК-1 (Респект-Плюс, Білорусь).

Пацієнтам I та III груп анальгезія інтраопераційно забезпечувалася 0,005 % розчином фентанілу (2 мкг/кг), а у II групі – поєднанням фентанілу (2 мкг/кг) з метамізолом натрію (8–10 мг/кг).

Під час анестезії проводилася інфузійна терапія 0,9 % розчином NaCl у об'ємі компенсації інтраопераційних втрат.

З метою профілактики нудоти та блювоти пацієнтам I та III груп інтраопераційно вводили ондансетрон (0,1 мг/кг), а пацієнтам II групи – ондансетрон (0,1 мг/кг) у поєднанні з дексаметазоном (0,1–0,15 мг/кг). Післяопераційне знеболювання у всіх групах проводилося пероральним прийомом нестероїдно-го протизапального препарату – ібупрофен (10 мг/кг).

Періопераційний неінвазивний моніторинг частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (сАТ), диастолічного артеріального тиску (дАТ), середнього артеріального тиску (САТ), варіабельності серцевого ритму, електрокардіографії, BIS-індексу, частоти дихання, капнометрії, показника насичення крові киснем (SpO₂) здійснювався за допомогою монітора UM-300 (Україна). Дози препаратів титрувалися з метою підтримання анестезії у відповідності зі значенням BIS-індексу в діапазоні 40–60 %.

Рівень кортизолу (К) в сироватці крові визначався імуноферментним методом з використанням набору реагентів виробництва (ХЕМА-MEDICA, Росія), рівень інсуліну (І) – імуноферментним методом з використанням набору реагентів виробництва (DRG, Німеччина), рівень глюкози – глюкозооксидазним методом з використанням набору реагентів виробництва (Філісіт-Діагностика, Україна).

Розраховували співвідношення кортизол/інсулін (К/І), яке на думку Л. Є. Паніна [14] є найбільш об'єктивним критерієм активності компенсаторних процесів, які розвиваються в організмі у відповідь на стрес. Чим вищий цей коефіцієнт, тим менше резерв компенсаторних можливостей організму і тим більш загрозливим, з точки зору прогнозу компенсації функцій, є стан напруги функціональних систем організму. Цей показник розраховували за формулою:

$$K / I = \frac{(K \text{ на етапі дослідження}) \cdot 100 \% / (K \text{ до операції})}{(I \text{ на етапі дослідження}) \cdot 100 \% / (I \text{ до операції})}$$

Дослідження виконувалось на наступних етапах: 1-й – перед операцією; 2-й – травматичний момент операції; 3-й – екстубація; 4-й – через 20 годин після операції.

В періопераційному періоді інфузія глюкози пацієнтам не проводилася.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програм Microsoft Excel, STATISTICA 7.0. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$ з

використанням значень t-критерію Стьюдента. Коефіцієнт кореляції визначали за Пірсоном і оцінювали наступним чином: $\leq 0,30$ – слабкий зв'язок; $0,30 < r \leq 0,69$ – помірний зв'язок; $0,70 < r \leq 1$ – сильний зв'язок.

5. Результати дослідження

Передопераційні дані сАТ, дАТ, САТ, ЧСС у пацієнтів всіх груп достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Відзначалася неістотна різниця за показниками SpO₂ і BIS-індексу між групами, проте всі ці дані не виходили за межі норми, а цифри BIS-моніторингу відповідали рівню неспання (табл. 2).

На етапі травматичного моменту операції у пацієнтів I групи відзначається тенденція до підвищення артеріального тиску (сАТ – на 9 %, ($p < 0,001$); дАТ – на 5 %, ($p < 0,05$); САТ – на 7 %, ($p < 0,001$)) порівняно з даними до операції. У II групі відзначалася зворотна тенденція: АТ достовірно знизився до допустимих значень (сАТ – на 7 %, ($p < 0,01$); дАТ – на 10,5 %, ($p < 0,001$); САТ – на 9 %, ($p < 0,001$)), що пояснювалося дією інгаляційного анестетика на загальний периферичний опір судин (ЗПОС). Динаміка показників гемодинаміки пацієнтів III групи на цьому етапі була схожа з динамікою I групи (підвищення сАТ на 14 %, ($p < 0,001$); дАТ на 4,5 %, ($p > 0,05$); САТ на 9 %, ($p < 0,001$)). Однак у пацієнтів цієї групи відзначався достовірно вище підйом сАТ порівняно з пацієнтами I групи ($p < 0,001$) і II групи ($p < 0,001$).

В динаміці спостереження у пацієнтів всіх груп відзначалася тенденція до нормалізації АТ і поверненню їх до передопераційних значень. Аналіз середніх значень ЧСС в групах показав, що у всіх пацієнтів відбувалося достовірне збільшення ЧСС ($p < 0,001$) в порівнянні з вихідними даними.

На етапі травматичного моменту операції у пацієнтів II групи також відбувалося достовірне збільшення ЧСС ($p < 0,001$), проте дана тахікардія співпадала зі зниженням АТ, мала компенсаторний характер і теж не розцінювалася як реакція на біль.

Незважаючи на деякі зміни показника SpO₂ на всіх етапах дослідження в групах, слід зазначити, що він не виходив за межі нормальних значень.

Під час проведення аналізу отриманих даних BIS-моніторингу у всіх групах на етапі травматичного моменту операції відзначалося зниження BIS-індексу. Найбільше зниження величини BIS-індексу реєструвалося у пацієнтів I групи до $51,5 \pm 1,6$ % і II групи до $49,7 \pm 2,9$ %, але достовірної статистичної різниці між групами не було ($p > 0,05$). Найменше зниження значення BIS-індексу відбувалося у пацієнтів III групи – до $65,7 \pm 0,3$ %, відзначалася достовірною статистичною різницею у порівнянні з I і II групами ($p < 0,001$ та $p < 0,001$, відповідно). Але варто відзначити, що при порівнянні клінічної картини перебігу анестезії пацієнти цієї групи не відрізнялися від пацієнтів I і II груп. На етапі екстубації трахеї для пацієнтів всіх трьох груп була характерна тенденція BIS-індексу до 80 %, і реєструвалася незначна різниця між I і II групами ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що для досягнення необхідної глибини

наркозу ми в даному дослідженні орієнтувалися на показники BIS-моніторингу, вважаючи, що оптимальним є рівень 40–60 %, тому як він дозволяє уникнути ризику пробудження під час виконання втручання. Надалі з метою проведення кореляційного аналізу, у пацієнтів всіх трьох груп через 20 годин після операції ми використовували вихідні дані BIS-індексу.

260,0±24,4 нмоль/л до 333,3±37,2 нмоль/л (p>0,05), однак це підвищення було у межах лабораторної норми. У пацієнтів II та III груп відзначається більш істотна тенденція до зростання кортизолу з 322,0±88,3 нмоль/л до 830,0±322,3 нмоль/л (p>0,05) та з 308,1±44,5 нмоль/л до 506,3±218,2 нмоль/л (p>0,05) відповідно. Між етапами у групах достовірної різниці

Таблиця 2

Динаміка показників гемодинаміки, SpO₂ та BIS-індексу у пацієнтів всіх груп

Показник	Етап дослідження	Групи		
		I група (n=21)	II група (n=19)	III група (n=20)
сАТ, мм рт. ст.	1-й	99,2±1,1	102,3±1,0	99,5±1,4
	2-й	108,4±0,9 ^{###1-2; ##2-3; ***1-II}	94,9±2,1 ^{##1-2; ##2-3; ***II-III}	113,8±0,6 ^{###1-2; ##2-3; ***III-I}
	3-й	103,7±1,1 ^{##3-4}	104,9±1,9 ^{#3-4}	101,8±0,9
	4-й	98,4±1,4	98,7±1,3 ^{#1-4}	99,3±1,2
дАТ, мм рт. ст.	1-й	66,4±0,8	68,2±0,8	66,1±1,1
	2-й	69,7±1,2 ^{#1-2; ***I-II}	61,0±1,7 ^{###1-2; #2-3; ***II-III}	69,1±0,9 ^{##2-3}
	3-й	66,9±1,1	66,7±1,5	63,5±0,9 ^{*III-I}
	4-й	65,4±1,1	65,1±1,0 ^{#1-4}	65,2±1,1
САТ, мм рт. ст.	1-й	76,7±0,9	78,9±0,8	76,8±1,2
	2-й	82,3±0,9 ^{###1-2; ***I-II}	71,5±1,8 ^{###1-2; ##2-3; ***II-III}	83,7±0,7 ^{###1-2; ##2-3}
	3-й	79,7±0,9 ^{#3-4}	80,1±1,7 ^{#3-4; *II-III}	75,7±0,9 ^{*III-I}
	4-й	75,8±1,3	75,6±1,0 ^{#1-4}	75,6±1,2
ЧСС, за хвилину	1-й	88,5±1,5	88,4±1,9	88,4±1,9
	2-й	115,5±2,5 ^{###1-2; #2-3; *I-II}	107,2±3,0 ^{###1-2; ***II-III}	121,3±2,6 ^{###1-2; #2-3}
	3-й	122,5±2,0 ^{###3-4; *I-II}	111,7±2,8 ^{###3-4; ***II-III}	128,8±2,6 ^{###3-4; *III-I}
	4-й	89,8±1,8	91,7±2,4	87,1±1,7
SpO ₂ , %	1-й	99,1±0,1	99,0±0,1 ^{*II-III}	99,5±0,1 ^{*III-I}
	2-й	99,2±0,1 ^{##2-3; ***I-II}	98,8±0,1 ^{###2-3; ***II-III}	99,3±0,1 ^{##2-3}
	3-й	95,5±0,2 ^{###3-4; *I-II}	96,1±0,2 ^{###3-4; ***II-III}	95,2±0,1 ^{###3-4}
	4-й	98,8±0,1	99,1±0,1	99,2±0,2
BIS-індекс, %	1-й	95,8±0,5	96,3±0,4	97,2±0,3 ^{*III-I}
	2-й	51,5±1,6 ^{###1-2; ##2-3}	49,7±2,9 ^{###1-2; ##2-3; ***II-III}	65,7±0,3 ^{###1-2; ##2-3; ***III-I}
	3-й	76,5±0,9 ^{###3-4; *I-II}	79,6±1,2 ^{###3-4}	78,3±0,6 ^{###3-4}
	4-й	95,8±0,5	96,3±0,4	97,2±0,3

Примітка: на етапах дослідження (M±m); # – вказано, між якими етапами існує достовірна різниця: # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001; * – вказано, між якими групами існує достовірна різниця: * – p<0,05, ** – p<0,01; *** – p<0,001

При дослідженні «маркерів стресу» було встановлено, що вихідні рівні кортизолу, глікемії до операції у пацієнтів трьох груп достовірно не відрізнялися (p>0,05). Слід зазначити, що відзначалася достовірна різниця передопераційних показників інсуліну між I та II групами і II та III групами, однак всі ці показники не виходили за межі лабораторної норми (табл. 3).

На етапі травматичного моменту операції відзначалося підвищення рівня кортизолу у I групі з

також не відмічалася (p>0,05). На етапі екстубації трахеї у пацієнтів II та III груп відзначалася тенденція до зниження рівня кортизолу, у той же час у пацієнтів I групи він зростав, але у межах лабораторної норми. На наступний ранок після операції достовірних міжгрупових відмінностей рівня кортизолу не відзначалося, його рівень становив 310,0±75,3 нмоль/л у пацієнтів I групи, 304,0±61,4 нмоль/л у пацієнтів II групи та 207,6±±38,1 нмоль/л у пацієнтів III групи (p>0,05).

На етапах травматичного моменту операції та екстубації достовірних змін рівня інсуліну в усіх групах у порівнянні з етапом до операції і міжгрупових відмінностей не було (p>0,05). На наступний ранок після операції рівень інсуліну в усіх групах знаходився в межах лабораторної норми, міжгрупових відмінностей не було, проте у II групі відзначалася достовірна різниця у порівнянні з передопераційним показником (p<0,01).

Слід зазначити, що на всіх етапах рівень інсуліну не виходив за межі лабораторної норми (13,5±11,5 мкОд/мл).

На етапі травматичного моменту операції К/І співвідношення в I та III групах достовірно від передопераційних показників не відрізнялося, але у пацієнтів II групи була тенденція до зростання показника до 2,3±0,6 (p>0,05). Міжгрупових відмінностей не було (p>0,05). В динаміці спостереження на наступних етапах дослідження у пацієнтів I групи відзначалася тенденція до зростання показника до 2,1±1,0, а у пацієнтів III групи показник К/І майже не змінювався впродовж усіх етапів.

У II групі на наступний ранок після операції відзначалася тенденція до зниження показника до 0,5±0,1, була достовірна різниця у порівнянні з вихідним етапом і етапом екстубації трахеї (p<0,01 та p<0,05, відповідно).

Передопераційні показники глікемії в усіх трьох групах не виходили за межі лабораторної нор-

ми і складали в середньому 3,5±0,1 ммоль/л в I групі, 3,3±0,5 ммоль/л у II групі та 3,7±0,3 ммоль/л у III групі. Між групами різниці не було (p>0,05). На етапі травматичного моменту операції показники рівня глюкози крові в групах майже не змінювались. Хоч на етапі екстубації у пацієнтів усіх груп була зафіксована тенденція до підвищення рівня глікемії, але це підвищення було у межах лабораторної норми. На наступний ранок після операції показники глікемії в I та II групах несуттєво відрізнялись від передопераційних показників, не виходячи за межі норми, а у пацієнтів III групи відзначалася достовірна різниця (p<0,05). Ми не виявили статистично значущої різниці між групами на заключному етапі дослідження (p>0,05). Загалом на всіх етапах дослідження показники глікемії були у межах лабораторної норми.

Під час дослідження був проведений кореляційний аналіз рівня «маркерів стресу» з показниками гемодинаміки (САТ, ЧСС) та BIS-індексом (табл. 4).

Було виявлено, що у пацієнтів I групи на етапі травматичного моменту операції відмічається сильний негативний зв'язок інсулін-ЧСС (r=-0,88; p<0,05); сильні зв'язки К/І-ЧСС (r=0,83; p<0,05), кортизол-BIS-індекс (r=0,92; p<0,01).

На етапі екстубації трахеї простежувався сильний негативний зв'язок кортизол-САТ (r=-0,84, p<0,05). На наступний ранок після операції відзначався сильний зв'язок кортизол-ЧСС (r=0,84, p<0,05).

Під час травматичного моменту операції у пацієнтів II групи було встановлено сильний позитивний зв'язок глюкоза-ЧСС (r=0,94, p<0,05); глюкоза-BIS-індекс (r=0,89, p<0,05) та кортизол-САТ (r=0,90, p<0,05). Надалі відмічався сильний зв'язок інсулін-BIS-індекс (r=0,92, p<0,05) на етапі екстубації трахеї.

При дослідженні кореляційних зв'язків у пацієнтів III групи було зареєстровано сильний позитивний зв'язок інсулін-ЧСС (r=0,83, p<0,05) на передопераційному етапі.

Таблиця 3

Порівняльна динаміка «маркерів стресу» і їх співвідношень в групах (X±Sx)

Показник/ Лабораторна норма	Етап дослідження	Групи		
		I група n=21	II група n=19	III група n=20
Кортизол / (370±230 нмоль/л)	1-й	260,0±24,4	322,0±88,3	308,1±44,5
	2-й	333,3±37,2	830,0±322,3	506,3±218,2
	3-й	413,3±44,3**I-II	606,7±48,1***II-III	322,5±62,4
	4-й	310,0±75,3	304,0±61,4	207,6±38,1
Інсулін / (13,5±11,5 мкОд/мл)	1-й	11,8±1,0***I-II	7,2±0,6**I-III	12,0±1,9
	2-й	14,7±2,3	12,9±6,4	15,0±2,0
	3-й	12,5±1,9	12,9±1,9	14,3±2,2
	4-й	10,0±2,1	16,5±2,5##1-4	11,2±0,9
К/І / (1,0±0,1)	1-й	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1
	2-й	1,2±0,2	2,3±0,6	1,1±0,3
	3-й	1,9±0,4	2,0±0,6#3-4	1,4±0,5
	4-й	2,1±1,0	0,5±0,1##1-4	0,8±0,3
Глюкоза / (4,4±1,1 ммоль/л)	1-й	3,5±0,1	3,3±0,5	3,7±0,3
	2-й	3,9±0,2#2-3	3,4±0,4	3,6±0,2
	3-й	4,5±0,2	4,6±0,4	4,2±0,3
	4-й	3,8±0,3	3,9±0,3	4,3±0,1##1-4

Примітка: # – вказано, між якими етапами існує достовірна різниця: # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001; * – вказано, між якими групами існує достовірна різниця: * – p<0,05, ** – p<0,01; *** – p<0,001

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки за Пірсоном (r) між «маркерами стресу», показниками гемодинаміки та BIS-індексом у групах на етапах дослідження

Маркери стресу	ЧСС				САТ				BIS-індекс			
	Етапи дослідження											
	1-й	2-й	3-й	4-й	1-й	2-й	3-й	4-й	1-й	2-й	3-й	4-й
I група												
Кортизол	-0,10	-0,48	0,53	0,84	-0,50	-0,47	-0,84	0,18	-0,06	0,92	0,55	0,60
Інсулін	-0,12	-0,88	-0,62	0,13	0,70	-0,08	-0,13	-0,23	0,36	0,68	0,09	0,01
К/І	-	0,83	0,54	0,27	-	0,12	0,04	0,75	-	-0,51	0,38	0,67
Глюкоза	-0,15	-0,08	-0,57	0,25	0,02	-0,11	-0,17	0,52	-0,28	0,34	0,46	0,26
II група												
Кортизол	-0,47	0,48	-0,29	0,43	0,42	0,07	0,42	0,13	0,47	0,73	-0,03	0,81
Інсулін	0,83	-0,61	0,85	-0,01	-0,51	-0,04	-0,70	0,66	-0,38	-0,73	0,18	-0,20
К/І	-	0,07	-0,37	0,52	-	0,27	0,23	-0,21	-	0,09	0,11	0,36
Глюкоза	-0,12	-0,34	-0,34	-0,01	0,29	-0,07	0,36	-0,95	0,51	0,57	-0,42	-0,01
III група												
Кортизол	-0,03	-0,08	-0,24	-0,56	-0,36	0,90	0,34	0,01	-0,26	0,37	0,39	0,57
Інсулін	0,25	-0,36	-0,39	-0,63	-0,43	0,53	0,31	0,79	-0,82	-0,35	0,36	0,92
К/І	-	-0,18	0,76	-0,11	-	-0,49	-0,66	0,04	-	0,06	-0,50	0,32
Глюкоза	0,13	0,94	0,24	-0,12	-0,66	0,09	0,28	0,03	-0,48	0,89	0,51	-0,17

Під час травматичного моменту операції у пацієнтів цієї групи не було зафіксовано жодних зв'язків. На етапі екстубації трахеї зберігався зв'язок інсулін-ЧСС ($r=0,85$, $p<0,05$). На наступний ранок після операції відмічався сильний негативний зв'язок глюкоза-САТ ($r=-0,95$, $p<0,05$).

6. Обговорення результатів

Було виявлено, що на етапі травматичного моменту операції показники гемодинаміки у дітей всіх груп мають відмінності: у I і III групі – відзначалася тенденція до підвищення АТ з помірною тахікардією, викликаною введенням атропіну; в II групі – достовірне зниження АТ до допустимих значень з помірною тахікардією. Аналіз проведеного BIS-моніторингу продемонстрував, що у пацієнтів I і II груп на етапі операції був достатній рівень глибини наркозу (BIS-індекс <50 %). Що стосується пацієнтів III групи, то у них він склав $65,7 \pm 0,3$ %, проте ми вважаємо, що не можна однозначно трактувати отримані дані як недостатню глибину анестезії, зважаючи на невелику кількість праць, які підтверджують кореляцію між клінічними ознаками глибини анестезії та значенням BIS-індексу при базис-наркозу тіопенталом натрію.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про те, що у пацієнтів I групи, враховуючи відсутність кореляційного зв'язку кортизол-САТ під час операції, можна припустити, що підвищення САТ на етапі травматичного моменту операції не було зумовлено недостатнім рівнем знеболювання. Наявність сильного зв'язку кортизол-BIS-індекс також під час операції наводить на думку, що рівень глибини анестезії, можливо, може вплинути на рівень секреції кортизолу. Водночас привертає увагу сильний негативний зв'язок кортизол-САТ після екстубації трахеї, але ми наразі не розуміємо походження цієї залежності.

Наявність сильного кореляційного зв'язку кортизол-САТ у пацієнтів II групи змушує думати, що незважаючи на відсутність тенденції до підвищення показників гемодинаміки під час травматичного моменту операції у дітей цієї групи, ймовірно, має місце недостатній рівень захисту від операційного стресу. Тому слід розуміти, що відсутність тенденції до підвищення показників гемодинаміки під час операції не може бути надійним критерієм адекватності анестезії.

У пацієнтів III групи був зареєстрований (на етапах до операції та екстубації) сильний прямиий зв'язок між рівнем інсуліну та ЧСС, але ми наразі не можемо пояснити цей факт. У зв'язку з відсутністю інших кореляційних зв'язків між клінічними показниками і «маркерами стресу» під час операції у дітей цієї групи з одного боку, а також тенденцію до підвищення середніх значень кортизолу та САТ з іншого, ці дані змушують думати про недостатність показників гемодинаміки щодо оцінки адекватності анестезії.

Ще звертає на себе увагу той факт, що незважаючи на викликану операційною травмою «хірургічну

стрес-відповідь», впродовж усіх етапів дослідження у пацієнтів трьох груп не було зафіксовано зниження рівня інсуліну.

7. Висновки

1. Анестезія з використанням пропофолу у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) при аденотомії у дітей забезпечує найбільш виражений рівень антистресорного захисту у порівнянні з анестезією севофлюраном у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг) та метамізолом натрію (8–10 мг/кг), та тіопенталом натрію у поєднанні з фентанілом (2 мкг/кг).

2. Показники гемодинаміки не завжди слід вважати надійним критерієм адекватності знеболювального ефекту різних способів загальної анестезії під час проведення аденотомії у дітей.

3. Необхідні подальші дослідження з метою обґрунтування доречності проведення BIS-моніторингу у дітей в умовах загальної анестезії з використанням тіопенталу натрію.

4. Необхідні подальші поглиблені дослідження з метою визначення чинників збільшення рівня кортизолу під час операції при використанні севофлюрану і тіопентала натрію, чи впливає саме анестетик на рівень кортизолу або дійсно існує недостатній антистресорний ефект загальної анестезії.

Література

1. Зильбер, А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии [Текст] / А. П. Зильбер. – М.: Медицина, 1984. – С. 113–124.
2. Reis, F. M. Изменения пролактина и глюкозы в плазме, индуцированные хирургическим стрессом: единая или двойственная реакция? Мини-обзор [Текст] / F. M. Reis, A. Ribeiro-de-Oliveira, Jr. L. Machado, R. M. Guerra, A. M. Reis, C. C. Coimbra // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5 (18). – С. 108–114.
3. Гвак, Г. В. Хирургический стресс и естественные стресс лимитирующие системы у детей [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. В. Гвак. – НИИ Общей реаниматологии РАМН, 2005. – 46 с.
4. Palmieri, T. L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to sustained stress after major burn injury in children [Text] / T. L. Palmieri, S. Lerine, N. Schonfeld-Warden, M. S. O'Mara, D. G. Greenhalgh // Journal of Burn Care & Research. – 2006. – Vol. 27, Issue 5. – P. 742–748. doi: 10.1097/01.bcr.0000238098.43888.07
5. Yang, L. Q. Effect of different depths of anesthesia on perioperative stress response in children undergoing adenoidectomy and tonsillectomy [Text] / L. Q. Yang, J. J. Li, S. Q. Chen, Y. W. Wang // CNS Neuroscience & Therapeutics. – 2013. – Vol. 19, Issue 2. – P. 134–135. doi: 10.1111/cns.12038
6. Taylor, L. K. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children [Text] / L. K. Taylor, R. J. Auchus, L. S. Baskin, W. L. Miller // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, Issue 9. – P. 3687–3693. doi: 10.1210/jc.2013-2148
7. Голуб, И. Е. Хирургический стресс и обезболивание; изд. 2-е., испр. и доп. [Текст]: монография / И. Е. Голуб, Л. В. Сорокина. – Иркутск. ИГМУ, 2005. – 201 с.

8. Голуб, И. Е. Закономерности развития и пути предупреждения альтерирующих эффектов стресса [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Е. Голуб. – ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 1998. – 42 с.

9. Меерсон, Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика [Текст] / Ф. З. Меерсон. – М.: Наука, 1981. – 278 с.

10. Salvo, I. Why and when is inhalation anaesthesia better [Text] / I. Salvo, P. Silvani, A. Camporesi // Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine. – A.P.I.C.E. Proceedings of the 19th Postgraduate Course in Critical Care Medicine Trieste, Italy, 2004. – P. 195–204. doi: 10.1007/88-470-0351-2_19

11. Chumbley, G. M. Recovery after major surgery: does the anesthetic make any difference? [Text] / G. M. Chumbley, G. M. Hall // British Journal of Anaesthesia. – 1997. – Vol. 78, Issue 4. – P. 347–349. doi: 10.1093/bja/78.4.347

12. Rains, P. C. Cortisol response to general anaesthesia for medical imaging in children [Text] / P. C. Rains, N. Rampersad, J. De Lima, D. Murrell, D. Kinchington, J. W. Lee, A. M. Maguire, K. C. Donaghue // Clinical Endocrinology. – 2009. – Vol. 71, Issue 6. – P. 834–839. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03591.x

13. Hsu, A. A. Characterization of the cortisol stress response to sedation and anesthesia in children [Text] / A. A. Hsu, K. von Elten, D. Chan, T. Flynn, K. Walker, J. Barnhill et. al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, Issue 10. – P. 1830–1835. doi: 10.1210/jc.2012-1499

14. Панин, Л. Е. Биохимические механизмы стресса [Текст] / Л. Е. Панин. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1983. – 240 с.

References

1. Zil'ber, A. P. (1994). Klinicheskaja fiziologija v anesteziologii i reanimatologii [Clinical physiology in anesthesiology and intensive care]. Moscow: Medicina, 113–124.

2. Reis, F. M., Ribeiro-de-Oliveira, A. Jr., Machado, L., Guerra, R. M., Reis, A. M., Coimbra, C. C. (2008). Izmenenija prolaktina i gljukozy v plazme, inducirovannye hirurgicheskim stressom: edinaja ili dvojtvennaja reakcija? [Plasma prolactin and glucose alterations induced by surgical stress: a single or dual response?] Mini-review (Trans. From English V. Fesenko). Medicina neotlozhnyh sostojanij, 5 (18), 108–114.

3. Gvak, G. V. (2005). Hirurgicheskij stress i estestvennye stress limitirujushhie sistemy u detej [Surgical stress and natural stress-limiting system in children]. Scientific Research

Institute of General Resuscitation Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, 46.

4. Palmieri, T. L., Levine, S., Schonfeld-Warden, N., O'Mara, M. S., Greenhalgh, D. G. (2006). Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Response to Sustained Stress after Major Burn Injury in Children. Journal of Burn Care & Research, 27 (5), 742–748. doi: 10.1097/01.bcr.0000238098.43888.07

5. Yang, L.-Q., Li, J.-J., Chen, S.-Q., Wang, Y.-W. (2012). Effect of Different Depths of Anesthesia on Perioperative Stress Response in Children Undergoing Adenoidectomy and Tonsillectomy. CNS Neuroscience & Therapeutics, 19 (2), 134–135. doi: 10.1111/cns.12038

6. Taylor, L. K., Auchus, R. J., Baskin, L. S., Miller, W. L. (2013). Cortisol Response to Operative Stress With Anesthesia in Healthy Children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98 (9), 3687–3693. doi: 10.1210/jc.2013-2148

7. Golub, I. E., Sorokina, L. V. (2005). Hirurgicheskij stress i obezbolivanie: monografija [Surgical stress and pain relief: a monograph]. 2-nd edition. Irkutsk: 201.

8. Golub, I. E. (1998). Zakonomernosti razvitija i puti preduprezhdenija al'terirujushhij jeffektov stressa [Patterns of development and ways to prevent of stress effects]. East Siberian Scientific Center for Human Ecology Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Irkutsk, 42.

9. Meerson, F. Z. (1981). Adaptacija, stress i profilaktika [Adaptation, stress and prevention]. Moscow: Nauka, 278.

10. Salvo, I., Silvani, P., Camporesi, A. (2004). Why and when is inhalation anaesthesia better. Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine, Proceedings of the 19th Postgraduate Course in Critical Care Medicine Trieste, Italy, 195–204, doi: 10.1007/88-470-0351-2_19

11. Chumbley, G. M., Hall, G. M. (1997). Recovery after major surgery: does the anaesthetic make any difference? British Journal of Anaesthesia, 78 (4), 347–349. doi: 10.1093/bja/78.4.347

12. Rains, P. C., Rampersad, N., De Lima, J., Murrell, D., Kinchington, D., Lee, J. W., Maguire, A. M., Donaghue, K. C. (2009). Cortisol response to general anaesthesia for medical imaging in children. Clinical Endocrinology, 71 (6), 834–839. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03591.x

13. Hsu, A. A., von Elten, K., Chan, D., Flynn, T., Walker, K., Barnhill, J. et. al. (2012). Characterization of the Cortisol Stress Response to Sedation and Anesthesia in Children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97 (10), E1830–E1835. doi: 10.1210/jc.2012-1499

14. Panin, L. E. (1983). Biohimicheskie mehanizmy stressa [Biochemical mechanisms of stress]. Novosibirsk: Nauka, 240.

Дата надходження рукопису 15.05.2015

Пушкар Михайло Борисович, аспірант, кафедра дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: mihail.pushkar@gmail.com

Георгіянц Маріне Акопівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагинців, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: eniram@bigmir.net

Піонтковська Оксана Володимирівна, доктор медичних наук, професор, головний лікар, КЗОЗ Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, вул. Клочковська 337-а, Харків, Україна, 61051
E-mail: hr_odk11@i.ua