

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Якимчук Олександр Миколайович

УДК 616.441-008.61-06:616-005.1-085.21

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ОСОБЛИВОСТЕЙ ВПЛИВУ ЗАСОБІВ ДЛЯ НАРКОЗУ НА
ГОМЕОСТАЗ В УМОВАХ ГІПЕРФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Якимчук О.М.

Науковий керівник: Кліщ Іван Миколайович, доктор біологічних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Якимчук О.М. Клініко-експериментальне дослідження особливостей впливу засобів для наркозу та гомеостаз в умовах гіперфункції щитоподібної залози – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

У дисертації вивчено вплив різних засобів для наркозу в умовах експериментального тиреотоксикозу на реакцію різних ланок гомеостазу та наведено нове вирішення актуального наукового завдання – оптимізації знеболювання оперативного родорозрішення з урахуванням індивідуального рівня передопераційної тривожності.

Робота складається з експериментальної та клінічної частини.

Експериментальна частина роботи присвячена вивченню патогенетичної ролі метаболічних процесів у розвитку порушень в системі окисно-відновних процесів клітинних мембран, біохімічних показників крові та ендогенної інтоксикації в експериментальних тварин під впливом різних видів медикаментів для наркозу в експерименті на тлі гіпер- та еутиреозу.

Робота виконана на 60 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: I група – інтактна (10 щурів); у II групі тварин був модельований експериментальний гіпертиреоз (10 щурів); тваринам III групи вводили тіопентал натрію на фоні еутиреозу (10 щурів); тварини IV групи отримували тіопентал натрію на фоні

експериментального гіпертиреозу (10 щурів); тваринам V групи вводили дексмететомідин на фоні еутиреозу (10 щурів), VI групи – дексмететомідин на фоні гіпертиреозу (10 щурів).

Гіпертиреоз моделювали шляхом інтрагастрального введення L-тироксину на 1 % розчині крохмалю по 200 мкг/добу на 1 кг маси тіла щоденно протягом 21 днів. Тіопентал натрію вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 20 мг/кг маси тіла щурів. Дексмететомідин вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 1 мкг/кг маси тіла експериментальних тварин.

Експериментальний гіпертиреоз у тварин спричиняв достовірне збільшення частоти серцевих скорочень та дихальних рухів (у 1,3 раза), що зберігалось в динаміці (на 5 та 10 хвилинах) застосування як тіопенталу натрію так і дексмететомідину. На противагу дії тіопенталу натрію, який спричиняв тахікардію і тахіпноє, при седації дексмететомідином на 30 та 60 хв частота дихання знижувалась до показників еутиреозу і залишалась стабільною впродовж дії анестезії ($p < 0,05$). При гіпертиреозі кардіоінтервалометрія показала зростання показників варіабельності серцевого ритму, які вказували на посилення адренергічного впливу на серце, але в групі з дексмететомідином ці коливання були незначні (8-9 %, $p > 0,05$).

Гіпертиреоз та засоби для наркозу негативно впливали на функціональний стан печінки: активність Алт та Аст зростала у порівнянні з інтактними тваринами на 25-34 % ($p < 0,05$), кислої фосфатази – на 32 %, лужної фосфатази – на 6,4 %, гомоцистеїну – в 1,3–1,7 раза; рівні ТБК-активних продуктів зростали в 1,8–1,9 раза ($p < 0,05$); вміст супероксиддисмутази знизилась у 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$); вміст відновленого глутатіону знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$), глутатіон-пероксидази – у 1,7 раза ($p < 0,05$), глутатіон-редуктази – в 1,4 раза ($p < 0,05$), церулоплазмину – в 1,5 раза ($p < 0,05$), рівень молекул середньої маси (1) зріс на 28 % ($p < 0,05$), а молекул середньої маси (2) – в 38 % ($p < 0,05$). Відмічено суттєве зростання

рівнів Ig A, G та I M (у 1,2–1,3 раза) відносно здорових тварин, причому на тривале хронічне перенасичення організму тиреоїдними гормонами цей вплив був сильнішим, ніж короточасна дія засобів для наркозу.

Клінічна частина роботи присвячена апробуванню розробленого та запатентованого способу «Оцінка рівня больової чутливості методом артеріальної осцилографії» та оцінці ефективності використання розробленого комплексного алгоритму об'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седатії та перебігом післяопераційного періоду.

Обстеження хворих проводилося у пологових відділеннях Тернопільської комунальної міської лікарні № 2.

У дослідження включено 150 вагітних жінок, яким було проведено планове оперативне родорозрішення. Всі вагітні були розділені на групи залежно від функціонального стану щитоподібної залози та виду знеболювання, яке було застосоване під час виконання родорозрішення кесарським розтином.

До першої групи (CA) ввійшло 30 вагітних без патології щитоподібної залози, яким плановий кесарський розтин проводився під спінальною анестезією. Другу групу склали 30 пацієнтів з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією (CA+ГТТ). До третьої групи ввійшло 30 пацієнтів без патології щитоподібної залози, оперативне втручання яким проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою монітора (ЗА+BIS). До четвертої групи (ЗА+BIS+ГТТ) ввійшло 30 пацієнок з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом, яким операція кесарського проводилась під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою монітора. Контрольну групу (ЗА) склали 30 жінок, яким операція кесарського розтину проводилась під загальним наркозом з класичним методом контролю адекватності загальної анестезії (збільшення

частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, сльозотечі та реакції на подразники).

Знеболення кесарських розтинів із застосуванням загальної анестезії під час операцій кесарського розтину знизилась в 1,6 раза (з 97,08 % до 61,45 %), частка регіонарного знеболення зросла в 13,2 раза (з 2,92 % до 38,50 %), а регіональні знеболення в пологах складають на сьогодні 52,4 % пологів. За десять проаналізованих років відсоток кесарських розтинів знизився від 23 % у 2007 році до 17 % у 2016 році.

Традиційне інтраопераційне спостереження за станом пацієнтів за частотою серцевих скорочень, середнім артеріальним тиском та сатурацією киснем крові показало незначні коливання на різних етапах операцій, але достовірно не відрізнялися між показниками різних груп. Застосування BIS моніторингу забезпечило зменшення витрат тіопенталу натрію на 28,8 %, фентанілу на 5,6 %, кетаміну на 22 % порівняно з традиційним методом контролю глибини седатії. Вплив гіперфункції щитоподібної залози проявлявся збільшенням індексу поверхневої анестезії на 23,3 % ($(6,13 \pm 0,59)$ % проти $(4,97 \pm 0,45)$ % при еутиреозі) та збільшенням індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($(8,77 \pm 0,48)$ % проти $(7,22 \pm 0,61)$ % відповідно при еутиреозі ($p < 0,05$)). У групі з гестаційною гіпертироксемією відмічалось збільшення витрат тіопенталу натрію, фентанілу та кетаміну відповідно на 12,7 %, на 5,6 %, на 15,6 %. Кількість сибазону для премедикації у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірно зростала на 24,7 % ($p < 0,05$). Середня тривалість часу від проведення екстубації та переводу пацієнток у післяопераційну палату була менше на 15,9 % у пацієнтів із використанням запропонованого нами моніторування індивідуального рівня седатії порівняно з контрольною групою (еутиреоз).

Аналіз артеріальних осцилограм виявив до операції у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірно зростання

низькочастотних хвиль (LF) на 25% та дуже низькочастотних хвиль (VLF) на 35 %, що дозволяє при рутинному передопераційному огляді виділити групу жінок з надлишковою активацією симпатичної нервової системи та ризиком ускладнень під час знеболювання кесарського розтину.

Застосування артеріальної осцилографії та BIS-моніторування дозволяє оптимізувати знеболення під час кесарського розтину з урахуванням рівня індивідуальної седації та раціонального зменшення дози анестетиків, уникнути інтраопераційного пробудження і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, зменшити постнаркозну депресію свідомості і дихання, покращити оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар.

Застосовуючи метод артеріальної осцилографії перед операцією можна достовірно визначити групу ризику пацієнтів з ризиком порушень регуляції вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи і, відповідно до результатів, вибрати оптимальний метод знеболювання.

Зростання таких показників артеріальної осцилографії як низькочастотних хвиль (LF) на 25% та дуже низькочастотних хвиль (VLF) на 35 % можуть служити маркерами надлишкової активації симпатичної нервової системи та ризику ускладнень під час знеболювання. У цій групі жінок доцільно застосування спінальної анестезії, а при появі протипоказань до провідникової анестезії, загальний наркоз проводити під контролем BIS-монітору в якості обов'язкового методу контролю глибини індивідуального знеболення при операції кесарського розтину.

Впровадження в клінічну практику неінвазивного BIS-моніторингу та артеріальної осцилографії дозволяє в 1,2-1,5 рази знизити кількість використаних препаратів для знеболювання, адекватно визначати глибину наркозу, знизити кількість ранніх та пізніх ускладнень, ефективно та безпечно для матері і плода використовувати засоби для наркозу.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в експерименті проведено аналіз інтегральних показників ендотоксемії, особливостей біохімічних, метаболічних та імунореактивних змін, обміну гомоцистеїну в умовах експериментальної інтоксикації організму щурів під дією різних засобів для наркозу в умовах гіпер- та еутиреозу.

Встановлено виражені метаболічні розлади, дисбаланс у функціонуванні окисно-відновних процесів, зміни гуморальної ланки імунітету, що підвищує ризик розвитку суттєвого ураження органів та систем експериментальних тварин під дією різних засобів для наркозу в умовах гіпер- та еутиреозу.

Визначено особливості клінічного стану пацієнтів перед оперативним втручанням, що дозволить формувати групи ризику шанси ризику розвитку гемодинамічних ускладнень знеболювання.

Вперше було досліджено вплив на матір та дитину загального наркозу з об'єктивною оцінкою глибини наркозу за допомогою BIS-моніторингу в порівнянні з класичною суб'єктивною традиційною оцінкою адекватності загальної анестезії.

Проведено аналіз особливостей загального наркозу і спінальної анестезії при кесарському розтині у жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом з урахуванням функціонального стану жінки та дитини.

Вперше розроблено методику визначення оптимальної кількості наркотичних препаратів для знеболення під контролем BIS-моніторингу і за суб'єктивною оцінкою та застосовано методику аналізу артеріальних осцилограм для визначення впливу анестезії на регуляцію вищої нервової системи та серцево-судинної системи пацієнтів із транзиторним гестаційним тиреотоксикозом.

Проведено оцінку впливу загального наркозу на організм жінки, оцінку болю породіллі за шкалою ВАШ, стану новонародженого після проведення різних видів анестезії.

Дано оцінку динаміки змін структури надання різних видів знеболення вагітних жінок, яким було проведено планове оперативне родорозрішення у пологових відділеннях Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 протягом десяти років. Визначено основні ранні та пізні ускладнення, що виникають під час знеболювання та удосконалено програму передопераційної оцінки стану хворих. На основі проведеного сучасного комплексного дослідження інструментальних та статистичних методів обстеження уточнено наукові дані стосовно індивідуального прогнозування перебігу раннього післяопераційного періоду.

Отримано результати порівняльного аналізу проявів клініко-функціональних змін динаміки основних показників серцево-судинної та центральної нервової системи організму хворих, що дозволило оцінити ефективність суб'єктивної та вдосконаленої об'єктивної методики оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації під час хірургічного лікування, вперше представлено патогенетичне обґрунтування і проведено оцінку ефективності застосування комплексного алгоритму дій на перебіг раннього післяопераційного періоду із врахуванням значимості їх впливу на суб'єктивну оцінку пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено значимі шанси ризику розвитку ускладнень нестабільності гемодинаміки під час знеболювання та формування груп підвищеного ризику ймовірного розвитку даної патології. Проведені дослідження дозволили удосконалити тактику об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації.

Виявлені в експерименті закономірності відхилень в гемодинамічних зрушеннях в серцево-судинній системі, реакції центральної нервової системи на дію засобів для наркозу в умовах експериментального гіпер- та еутиреозу дозволили обґрунтувати доцільність застосування об'єктивного моніторингу для контролю рівня індивідуальної седації, що дало можливість оптимізації

знеболювання хворих, перебігу раннього післяопераційного періоду.

Апробовано і впроваджено удосконалену оптимізовану програму об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації.

Ключові слова: експериментальний гіпертиреоз, тіопентал натрію, дексмедетомідин, артеріальна осцилографія, кесарський розтин, знеболювання.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Ефективність та вплив епідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових пологів / О. В. Олійник, А. В. Бойчук, А. Л. Семків, О. М. Якимчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 140–143.
2. Олійник О. В., Якимчук О. М. Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2. С. 91–94.
3. Якимчук О. М., Кліщ І. М. Реакція редокс-системи на дію окремих засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3. С. 127–131.
4. Кліщ І. М., Якимчук О. М. Вплив тиреоїдних гормонів та засобів для наркозу на обмін фолатів в організмі щурів в експерименті. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 137–139.
5. Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A.V., Yakymchuk Y.B. Activation endogenic intoxication intoxication in response to the effects of different drugs for anesthesia in the conditions of experimental hyperthyresis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 10. С. 22–26.

6. Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A. V. Influence of thyroid hormones and drag for anesthesia on homeostasis of the humoral part of the immune system and Red-OX system in the rat's body. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 11. P. 212–218

7. Якимчук О. М., Кліщ І.М., Бойчук А. В., Вакуленко Д.В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М.М., Павлишин А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії : пат. № 132078, Україна, МПК А61В 5/01. № u201809117 ; заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Бойчук А. В, Якимчук О. М., Якимчук М. М. Дослідження впливу операційного стресу на перебіг анестезії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXI підсумкової наук.-практ. конф., 07 червня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 177–178.

9. Якимчук О. М. Визначення рівня передопераційного стресу в анестезіологічній практиці. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 266.

10. Якимчук О. М. Оптимізація знеболення пацієнтів з гіпертиреозом, оперованих з приводу гінекологічних захворювань. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 186.

SUMMARY

Yakymchuk O.M. Clinical experimental study of peculiarities of the effects of anesthetics on homeostasis in hyperthyroidism. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 "Health"). – I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University named after I.Ya. Horbachevsky , Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

This dissertation has investigated effects of different anesthetics on various aspects of homeostasis in experimental thyrotoxicosis. Importantly, this work resulted in a novel solution to a relevant scientific problem – optimization of anesthesia during surgical delivery while considering the individual level of sedation.

The work consists of experimental and clinical parts.

The experimental part of the work is dedicated to studying the pathogenetic role of metabolic processes in the development of disturbances in oxidation-reduction (redox) reactions in cell membranes, biochemical blood parameters and endogenous intoxication in experimental animals subjected to different types of anesthesia in experimental models of hyper- and euthyroidism.

The experimental part of the work was conducted on 60 laboratory white rats that were kept under standard maintenance conditions in the vivarium of I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

Experimental animals were divided into the following groups: group I – intact (10 rats); group II – animals with experimental hyperthyroidism (10 rats); group III – animals with experimental euthyroidism that that received sodium thiopental (10 rats); group IV – animals with experimental hyperthyroidism that received sodium thiopental (10 rats); group V – animals with experimental euthyroidism that received dexmedetomidine (10 rats), and group VI – animals with hyperthyroidism that received dexmedetomidine (10 rats).

Experimental hyperthyroidism was caused by intragastric administration of L-thyroxine in 1% starch solution at a dose of 200 µg / day per 1 kg of body

weight once a day for 21 days. Sodium thiopental was administered intraperitoneally at a dose of 20 mg /kg of body weight of rats. Dexmedetomidine was administered intraperitoneally at a dose of 1 µg/kg of body weight of experimental animals.

Experimental hyperthyroidism in animals caused a significant increase in heart rate and respiratory rate (by 1.3 times), which persisted in the dynamics (at 5 and 10 minutes) after the use of both sodium thiopental and dexmedetomidine. In contrast to the effect of sodium thiopental, which caused tachycardia and tachypnea, sedation with dexmedetomidine reduced respiration rate at 30 and 60 min to euthyroidstate and remained stable during duration of anesthesia ($p < 0.05$). In animals with hyperthyroidism, cardiointervalometry showed an increase in heart rate variability, which indicated an increase in adrenergic effects on the heart, but in the group with dexmedetomidine, these fluctuations were insignificant (8-9 %, $p > 0.05$).

Hyperthyroidism and anesthetics had a negative effect on the functional state of the liver: the activity of Alt and Ast was increased by 25-34 % compared to intact animals ($p < 0.05$), acid phosphatase – by 32 %, alkaline phosphatase – by 6.4 %, homocysteine – by 1.3-1.7 times; levels of TBA-active products increased by 1.8–1.9 times ($p < 0.05$); levels of superoxide dismutase decreased by 1.4–1.7 times ($p < 0.05$); levels of reduced glutathione decreased by 1.5 times ($p < 0.05$), glutathione peroxidase – by 1.7 times ($p < 0.05$), glutathione reductase – by 1.4 times ($p < 0.05$), ceruloplasmin – by 1.5 times ($p < 0.05$), levels of molecules of average weight (1) increased by 28 % ($p < 0.05$), and molecules of average weight (2) – by 38 % ($p < 0.05$). There was a significant increase in the levels of Ig A, G and I M (by 1.2-1.3 times) relative to healthy animals, and on the long-term chronic oversaturation of the body with thyroid hormones, this effect was stronger than the short-term effect of anesthetics.

The clinical part of the work was dedicated to testing the developed and patented method "Estimation of pain sensitivity by arterial oscillography" and to

evaluating the effectiveness of the developed complex algorithm for objective assessment of the depth of anesthesia according to the level of individual sedation and the duration of the postoperative period.

Examination of patients was carried out in the maternity wards of the Tepnopil municipal hospital № 2.

The study included 150 pregnant women who underwent a planned surgical delivery. All pregnant women were divided into groups depending on the functional state of their thyroid gland and the type of anesthesia used during caesarean delivery.

The first group (SA) included 30 pregnant women without thyroid pathology who underwent elective caesarean section under spinal anesthesia. The second group consisted of 30 patients with gestational transient thyrotoxicosis who underwent caesarean section under spinal anesthesia (SA + GTT). The third group included 30 patients without thyroid pathology who underwent surgery under general anesthesia with the control of the level of anesthesia with the help of a monitor (ZA + BIS). The fourth group (ZA + BIS + GTT) included 30 patients with gestational transient thyrotoxicosis who underwent caesarean section under general anesthesia with the control of the level of anesthesia with the help of monitor. The control group (ZA) consisted of 30 women who underwent caesarean section under general anesthesia with the classical method of controlling the adequacy of general anesthesia (e.g., increase in heart rate, blood pressure, lacrimation and response to stimuli).

Use of general anesthesia during caesarean sections decreased by 1.6 times (from 97.08 % to 61.45 %), the share of regional anesthesia increased by 13.2 times (from 2.92 % to 38.50 %), and the rate of regional anesthesia during childbirth is currently 52.4 %. Over the period of ten years analyzed, the percentage of cesarean sections has decreased from 23 % in 2007 to 17 % in 2016.

Traditional intraoperative monitoring of patients by measuring their heart rate, mean blood pressure and blood oxygen saturation has shown slight

fluctuations at different stages of operations but did not differ significantly between experimental groups. The use of BIS monitoring reduced the utilization of sodium thiopental by 28.8 %, fentanyl by 5.6 % and ketamine by 22 % as compared to the traditional method of controlling the depth of sedation. The effect of hyperthyroidism was manifested by increase in the index of superficial anesthesia by 23.3 % ((6.13 ± 0.59) % against (4.97 ± 0.45) % in euthyroidism), and increase in the index of deep anesthesia by 21.5% ((8.77 ± 0.48) % vs. (7.22 ± 0.61) % in patients with euthyroidism ($p < 0.05$)), respectively. In the group with gestational hyperthyroxemia we observed an increase in the consumption of sodium thiopental, fentanyl and ketamine, by 12.7 %, 5.6 %, 15.6%, respectively. The amount of sibazone used for premedication in the group of women with transient gestational thyrotoxicosis increased by 24.7 % ($p < 0.05$). The average time from extubation to transferring patients to the post-operating room was 15.9 % lower in patients after using our proposed monitoring of individual sedation compared to the control group.

The analysis of arterial oscillograms prior to surgery in a group of women with transient gestational thyrotoxicosis has revealed a significant increase in low-frequency waves (LF) by 25 % and very low-frequency waves (VLF) by 35 %, which allows during a routine preoperative examination for the identification of women with excessive activation of sympathetic nervous system and increased risk of anesthesia-related complications during caesarean section.

Use of arterial oscillography and BIS-monitoring allows for the optimization of anesthesia during caesarean section while considering the level of individual sedation and justifying reduction of a dose of anesthetic. In addition, it helps to prevent the intraoperative awakening, aids the return of consciousness, reduces post-narcosis respiratory depression, and improves the assessment of the newborn on the Apgar scale.

By utilizing the method of arterial oscillography prior to the surgery allows a reliable determination of the patients at a risk of dysregulation of the autonomic

nervous system and cardiovascular system, and according to the results, aids adequate selection of the optimal method of anesthesia.

The increase in parameters of arterial oscillography such as low-frequency waves (LF) by 25 % and very low-frequency waves (VLF) by 35 % may serve as markers of excessive activation of the sympathetic nervous system and increased risk of complications during anesthesia. In this group of women, it is advisable to use spinal anesthesia, and if there are contraindications to conduction anesthesia, general anesthesia should be performed under the control of BIS-monitor as a mandatory method of monitoring of the depth of individual anesthesia during caesarean section.

The implementation of non-invasive BIS-monitoring and arterial oscillography in clinical practice significantly reduces the number of anesthetics by 1.2-1.5 times, aids the adequate determination of the depth of anesthesia, reduces the number of early and late complications, and enables an effective and safe use of anesthetics in mother and foetus.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in the experiment, the analysis of integrated criteria of endotoxemia, characteristics of biochemical, metabolic and immunoreactive changes, homocysteine metabolism during experimental intoxication of rats due to effects of different anesthetics in conditions of hyper- and euthyroidism was performed.

We have found the severe metabolic disturbances, disbalance in the functioning of oxidative-redox processes and changes in the humoral immune system that altogether contribute to an increased risk of a significant damage to organs and systems in experimental animals because of the effect of various anesthetics in the presence of hyper- and euthyroidism.

The peculiarities of the clinical condition of patients were determined prior to surgery that allows to define the risk groups and forecast chances of the higher risk of developing hemodynamic complications of anesthesia.

For the first time, the impact on the mother and child of general anesthesia with an objective assessment of the depth of anesthesia by using BIS-monitoring in comparison with the classical objective assessment of adequacy was studied.

The analysis of the peculiarities of the general anesthesia and spinal anesthesia during caesarean section in women with a transient gestational thyrotoxicosis, while considering the functional status of the woman and child, was performed.

A novel method was developed and employed for determining the optimal number of anesthetics for pain management by utilizing BIS-monitoring, subjective assessment, and the analysis of arterial oscillograms for the evaluation of the effect of anesthetics on the regulation of the autonomic and cardiovascular systems in patients with transient gestational thyrotoxicosis.

The assessment of the impact of general anesthesia on woman's body, the assessment of pain on the VAS scale and the condition of the newborn after performing different types of anesthesia was completed.

Furthermore, the assessment of the changes in structural dynamics of delivering different types of anesthesia to pregnant women who underwent planned operative delivery in the maternity wards of the Tepnopil municipal hospital № 2 over a ten-year time span was conducted. The main early and late complications that occurred during anesthesia were identified and improved program of preoperative assessment of patients was implemented. Based on the implemented modern instrumental and statistical methods of examination, the scientific evidence regarding individual prognosis of the duration of an early postoperative period was outlined.

The results obtained from a comparative analysis of the outcomes of clinical and functional changes in the dynamics of the main parameters of the cardiovascular and central nervous systems allowed to determine the effectiveness of subjective and improved objective methods of assessing of the depth of anesthesia by monitoring levels of individual sedation during surgery. For the first

time, the evaluation of the effectiveness of using the proposed comprehensive algorithm of actions on the course of an early postoperative period while considering the importance of their influence on the subjective assessment of patients, is described.

The practical significance of the obtained results. Important factors that influence the risk of the development of complications due to hemodynamic instability during anesthesia and help to characterize the groups with increased risk for potential development of this pathology have been determined. The conducted research allows for a significant improvement of the current strategy for the objective and subjective assessment of the depth of anesthesia according to the level of individual sedation.

The reported in the experiment patterns of irregularities in hemodynamic changes in the cardiovascular system, as well as the response of the central nervous system to anesthetics in subjects with hyper- and euthyroidism, support the feasibility and importance of objective monitoring to control the level of individual sedation, and allow for the optimization of analgesia and the early postoperative recovery period.

An improved optimized program of objective and subjective assessment of the depth of anesthesia according to the level of individual sedation has been tested and implemented.

Key words: experimental hyperthyroidism, sodium thiopental, dexmedetomidine, arterial oscillography, cesarean section, anesthesia.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	25
Розділ 1 Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та менеджмент проблем дисфункції щитовидної залози (огляд літератури)	35
1.1 Етіологія та патогенез розвитку дисфункції щитоподібної залози та її особливості за умови вагітності.	35
1.2 Вплив дисфункції щитоподібної залози та порушення серцевої діяльності, гомеостаз та розлади вегетативної нервової системи	45
1.3 Особливості впливу гормонів щитоподібної залози на репродуктивну систему та перебіг вагітності	57
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	64
2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження	64
2.2 Загальна характеристика хворих	66
2.3 Дизайн дослідження	68
2.4 Інструментальні методи дослідження	71
2.5 Лабораторні методи досліджень	77
2.6 Статистична обробка отриманих результатів	78
Розділ 3 Особливості реакції серцево-судинної системи та біохімічні показники крові, активність процесів редокс-системи та імунологічної резистентності, експериментальних тварин під впливом різних препаратів для наркозу на фоні гіпертиреозу в експерименті (експериментальні дослідження)	79
3.1 Варіабельність показників серцево-судинної системи, дихання експериментальних тварин під впливом вегетативних реакцій нервової системи на фоні еу- та гіпертиреозу під впливом різних препаратів для наркозу	79

3.2	Динаміка активності біохімічних показників у різних експериментальних групах	87
3.3	Рівень активності редокс-системи у різних групах щурів під впливом різних препаратів для наркозу на фоні гіпертиреозу в експерименті	91
3.4	Рівень гомоцистеїну, фолієвої кислоти у порівнянні з активністю редокс-системи (малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів) у тварин з експериментальним гіпертиреозом за умови застосування різних препаратів для наркозу	96
3.5	Стан ендогенної інтоксикації в експериментальних тварин	98
3.6	Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при дії різних препаратів для наркозу на фоні гіпертиреозу в експерименті	101
Розділ 4 Ретроспективний аналіз історій оперативних пологів та регіонарного знеболення та клініко-лабораторна характеристика проспективного обстеження пацієнтів		105
4.1	Динаміка кількості загальних наркозів по відношенню до регіонарних методів знеболення оперативних пологів за 2007-2016 роки	105
4.2	Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів, особливості перебігу знеболення	111
Розділ 5 Результати периопераційного моніторингу пацієнтів за умови загального або регіонального методу анестезії		118
5.1	Результати інтраопераційного та раннього післяопераційного моніторингу пацієнток	118
5.2	Об'єктивна оцінка стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи у хворих на різних етапах операції, у перед- та післяопераційному періоді проводилась методом артеріальної	

осцилографії	124
Розділ 6 Віддалені результати різних видів знеболення	138
6.1 Ранні та пізні ускладнення від застосування різних видів знеболення	136
6.2 Результати застосування об'єктивної оцінки знеболення на стан новонародженого	141
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	143
Висновки	156
Практичні рекомендації	159
Список використаних джерел	160
Додатки	193

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

Амо -амплітуда моди

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АОСЗ – антиоксидантна система захисту

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ВАТ41-2-електронний вимірювач артеріального тиску

ВГ – відновний глутатіон

ВАШ – візуально-аналогова шкала болю

ВР (варіаційний розмах) – різниця максимальних і мінімальних значень тривалості інтервалів між сусідніми осциляціями (с);

ГП – глутатіонпероксидази

ГР – глутатіон-редуктази

ГТ – гіпертиреоз

ТГТ – транзиторий гестаційний тиреотоксикоз

ГЦ – гомоцистеїн

ГЩЗ – гіперфункція щитоподібної залози

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДК – дієнові кон'югати

ДМ+ГТ – дексмететомідин+ гіпертиреоз

ДМ+ЕТ – дексмететомідин+ еутироз

ДО – дихальний об'єм

ЕА – епідуральна анестезія

ЕІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

ЕТ – еутиреоз

ЕЕГ – електроенцефалографічні хвилі

ЕА – епідуральна анестезія

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіограма

ЗАС – загальний аналіз сечі

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗА – група пацієнтів під загальним знеболювання з класичним методом контролю +еутиреоз

ЗА+BIS – група пацієнтів під загальним знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора+еутиреоз

ЗА+BIS+ГТТ – група пацієнтів загальне знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора + транзиторний гестаційний тиреотоксикоз

ІН – індексу напруги

ІВР – індекс вегетативного рівноваги

ІН-10 – інтерлейкін 10

ІН-1 β – інтерлейкін 1 β

ІН-4 – інтерлейкін 4

КСМП – коефіцієнт середньомолекулярних пептидів

КР – кесарський розтин

КАТ – каталаза

КФ – кисла фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

Мо – мода

МДА – малоновий диальдегід

МСМ – вміст молекул середньої маси

МСМ1 – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 254 нм

МСМ2 – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 280 нм

ПІТ – палата інтенсивної терапії

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПСНС – парасимпатичної нервової системи

ПЦР – підкіркові центри регуляції

СА – спінальна анестезія

САТ – середній артеріальний тиск

СМП – середньомолекулярні пептиди

СНС – симпатична нервова система

СОД – супероксиддисмутаза

ТН+ГТ – тіопентал натрію + гіпертиреоз

ТН-ЕТ – дексмететомідин+ еутироз

ТТГ – тиреотропний гормон

ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення

ТБК – тіобарбітурова кислота

УІ – ударний індекс

ФК – фолієва кислота

ХВЛ – хвилинна вентиляція легень

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ШВЛ –штучна вентиляція легень

ЩЗ – щитоподібна залоза

ВІS – біспектрально аналізуючий монітор

Ig A – імуноглобулін А

Ig M – імуноглобулін М

Ig G – імуноглобулін G

Ig E – імуноглобулін E

SpO₂ – сатурація артеріальної крові киснем

SDSD – стандартне відхилення різниць між сусідніми нормальними екстремумами

NN50 – кількість послідовних інтервалів різниця між якими перевищує 50 мс;

HRV-індекс – триангулярний індекс .(у.о.);

RMSSD – квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними екстремумами (мс);

RR std – стандартне відхилення між екстремумами (мс).

ΔX – варіаційного розкиду кардіоінтервалів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За сумарною частотою серед ендокринної патології у популяції, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають одне з провідних місць. Ця патологія зумовлює клінічні прояви багатьох синдромів та важких розладів серцево-судинних порушень і, пов'язаними з ним захворюваннями, страждають не менше 200 млн людей, що зумовлює не лише медичні, а й медико-соціальні проблеми [5, 11].

Збільшення частоти поширення патології щитоподібної залози обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень для вивчення механізмів впливу тиреоїдних гормонів на ряд метаболічних процесів та гомеостаз організму за умов еутиреозу та гіпертиреозу [33, 36]. Високі ризики інтра- і післяопераційних ускладнень пов'язані з безпосереднім токсичним впливом надлишку гормонів ЩЗ на серцево-судинну, нервову, ендокринну та інші системи організму [119, 177]. Окремою проблемою серед порушень щитоподібної залози є транзиторний гестаційний тиреотоксикоз [70, 127, 137, 159]. Високий ступінь порушень адаптації до стресу, обґрунтовує актуальність пошуку вирішення проблеми оптимізації неінвазивної передопераційної діагностики впливів вегетативних порушень на організм вагітної та впровадження особливого контролю за глибиною знеболювання під час оперативного родорозрішення у пацієнтів на тлі цієї патології щитоподібної залози [15, 121, 177].

Більшість патологічних процесів в організмі є універсальними. Підвищення в крові концентрації сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) є серйозним фактором розвитку захворювань серцево-судинної системи, атеросклерозу, гіпертонії, венозного тромбозу [64]. Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот здійснюється на різних рівнях, у тому числі й тиреоїдними гормонами. Встановлено, що гіпертиреоз є незалежним фактором, який призводить до збільшення концентрації ГЦ у крові та ризику

розвитку серцево-судинних захворювань. Проте конкретні молекулярні механізми впливу тиреоїдних гормонів на обмін гомоцистеїну залишаються не повністю вивченими. Одним із таких механізмів є їх вплив на про- та антиоксидантну систему захисту [32, 54]. При гіперфункції щитовидної залози надмірне продукування тиреоїдних гормонів впливає на процеси вільно-радикального окиснення, утворення активних форм кисню, на процеси, які виконують численні регуляторні функції [195, 221, 246].

Високі ризики інтра- і післяопераційних ускладнень пов'язані з безпосереднім токсичним впливом надлишку гормонів ЩЗ на серцево-судинну, нервову та інші системи організму. Високий ступінь варіабельності цих впливів на організм обґрунтовує актуальність проблеми оптимізації анестезіологічної допомоги при ургентних операціях з приводу різних нозологій на тлі патології ЩЗ, що посилюється на тлі передопераційного стресу. Багаторічне використання різних методів загальної анестезії показало, що вони не можуть запобігти інтраопераційному ушкоджуючому стресорному впливу і порушенню гомеостазу [3].

Для тіопенталу натрію притаманні побічні дії і в терапевтичній дозі: подразнююча місцева, особливо при введенні в очеревину, пригнічуючий його вплив на дихальний, судинно-руховий центри та на діяльність серця. Крім того, його потрібно вводити повільно, бо при швидкому введенні виникає зупинка дихання та колапс [4, 5].

Рандомізовані клінічні дослідження показали наявність у дексметомідину виражених анагетичних, седативних, гіпнотичних і симпатолітичних властивостей [77, 195, 168]. По суті, було підтверджено, що цей клас препаратів ефективно знижує інтра- та післяопераційну стресову відповідь [153]. При використанні низьких доз домінуючою дією α_2 -агоністів є симпатолітична, тобто здатність блокувати симпатичні відділи вегетативної нервової системи, що опосередковуються α_2 -адренергічними рецепторами 2A-підтипу [153, 168].

Ендогенна інтоксикація є універсальним неспецифічним синдромом, який характерний для різних системних процесів, що ускладнюються утворенням токсичних продуктів. Токсини мають здатність викликати деструкцію плазматичних мембран, що у свою чергу, призводить до виходу в кров токсинів, розвитку токсемії, яка викликає генералізовану токсичну реакцію. Тому нам було цікаво порівняти вплив цих анестетиків на ендогенну інтоксикацію організму щурів на моделі експериментального гіпертиреозу [30, 203, 262, 270].

Одним із напрямків сучасної анестезіології є пошук найбільш інформативного методу об'єктивної реєстрації глибини анестезії. Таким методом може бути оцінка глибини наркозу за допомогою біспектрального індексу (BIS моніторингу) [138, 165].

Знеболювання оперативного родорозрішення має велике практичне значення і є одним із основних завдань акушерської анестезіології. Головною умовою, що визначає найраціональніший спосіб знеболювання, є принцип індивідуального підходу з урахуванням вегетативної реакції на стрес роділлі та плода [201, 250, 252].

Цей напрямок неможливо розвивати без використання в клінічній анестезіології нейрофізіологічних методів дослідження, таких як ЕЕГ і біспектральний аналіз. Зв'язок ЕЕГ і BIS моніторингу з функцією ЦНС забезпечує об'єктивну індикацію стійкості та реактивності пацієнтки під час операції кесарського розтину. Зміни біоелектричної активності мозку можуть свідчити про зміну стану та про глибину наркозу [138, 165, 191].

Проте на сьогодні відсутня оцінка ефективності патогенетично обгрунтованого застосування контролю за глибиною наркозу під час кесарського розтину, оцінити його ефективність і переваги впливу на новонароджених, які отримували об'єктивізований моніторинг кількості медикаментозної нагрзуки при надані анестезіологічної допомоги в пологах,

що й зумовило доцільність спеціальних досліджень і лягло в основу даної роботи.

Мета дослідження: на основі вивчення особливостей реакцій різних ланок гомеостазу на дію засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу, оптимізувати процес знеболювання з урахуванням індивідуального рівня седації.

Завдання дослідження:

1. Вивчити варіабельність показників серцево-судинної системи та дихання експериментальних тварин під впливом вегетативних реакцій нервової системи на фоні еу- та гіпертиреозу під впливом різних препаратів для наркозу.

2. Оцінити в експерименті дію засобів для наркозу різних класів на особливості реакцій деяких ланок гомеостазу організму тварин (інтегральних показників ендогенної інтоксикації, стану кисень-залежного метаболізму та оксидативного стресу, біохімічних показників крові, ефективності функціонування факторів імунологічної резистентності, рівня гомоцистеїну) в умовах гіпер- та еутиреозу.

3. Проаналізувати динаміку співвідношення частки загальної та провідникової анестезії оперативних родорозрішень протягом 10 років на базі пологових відділень Тернопільської комунальної лікарні №2.

4. Дослідити та порівняти вплив засобів для наркозу у пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом та еутиреозом, застосовуючи об'єктивну (BIS моніторинг) оцінку глибини наркозу, індексів поверхневої та надмірно глибокої анестезії за рівнем індивідуальної седації, визначити кількість наркотичних препаратів, використаних для знеболювання у порівнянні з класичним методом контролю за глибиною наркозу.

5. Провести об'єктивну оцінку реакції серцево-судинної системи у хворих у передопераційному періоді та операції методом артеріальної осцилографії.

6. Оцінити ефективність процесу знеболювання з урахуванням глибини наркозу за індивідуальним рівнем садації і його вплив на стан матері та новонародженого.

Об'єкт дослідження: гомеостаз організму щурів з гіпер- та еутиреозом під впливом рівних засобів для наркозу, об'єктивізація контролю індивідуального рівня садації та глибини наркозу у пацієнтів з еутиреозом та транзиторним гестаційним гіпертиреозом. дисфункцією ЩЗ.

Предмет дослідження: особливості реакцій різних ланок гомеостазу (стану ендогенної інтоксикації, активності оксидного стресу, антиоксидантного захисту, біохімічні та імунологічні відхилення в умовах експериментальної інтоксикації) організму щурів під дією різних засобів для наркозу в умовах гіпер- та еутиреозу; об'єктивна та суб'єктивна оцінка глибини наркозу за рівнем індивідуальної садації.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання токсичної дії різних засобів для наркозу на фоні гіпер та еутиреозу; біохімічні – для визначення у сироватці крові концентрації аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної та кислої фосфатази, креатиніну, білірубіну, глюкози, церулоплазмину, еритроцитарного індексу інтоксикації, вмісту середньомолекулярних пептидів та їх фракцій; гомоцистеїну, фолієвої кислоти, активності каталази, спероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, концентрації відновленого глутатіону, ТБК-активних продуктів; імунологічні – для визначення у сироватці крові вмісту сироваткових імуноглобулінів А, М, G; інструментальні: електрокардіографія, артеріальна осцилографія, БІС-моніторинг; клініко-лабораторні, статистичні – для обробки отриманих одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в експерименті на білих щурах проведено аналіз інтегральних показників ендотоксемії, особливостей біохімічних, метаболічних та імунореактивних змін, обміну

гомоцистеїну під дією різних засобів для наркозу в умовах гіпер- та еутиреозу.

Встановлено виражені метаболічні розлади, дисбаланс у функціонуванні редокс-системи, зміни гуморальної ланки імунітету, що підвищує ризик розвитку суттєвого ураження органів та систем експериментальних тварин при під дією різних засобів для наркозу в умовах гіпер- та еутиреозу.

Визначено особливості клінічного стану пацієнтів перед оперативним втручанням, шанси ризику розвитку гемодинамічних ускладнень знеболювання, що дозволило формувати групи ризику із врахуванням значимості їх впливу на перебіг наркозу.

Вперше було досліджено вплив на матір та дитину загального наркозу з об'єктивною оцінкою глибини наркозу за допомогою BIS-моніторингу та із класичною суб'єктивною традиційною оцінкою адекватності загальної анестезії.

Проведено аналіз особливостей загального наркозу і спінальної анестезії при кесарському розтині у жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом з урахуванням функціонального стану жінки та дитини.

Вперше розроблено методику визначення оптимальної кількості наркотичних препаратів для знеболення під контролем BIS моніторингу, за суб'єктивною оцінкою та застосовано методику аналізу артеріальних осцилограм для визначення впливу вегетосудинних реакцій на серцево-судинну систему пацієнтів із різними станами щитоподібної залози.

Було оцінено вплив загального наркозу на організм жінки, оцінка болю породіллі по шкалі ВАШ, стан новонародженого після проведення різних видів анестезії.

Дано оцінку динаміки змін структури надання різних видів знеболення в анестезіологічному відділенні ТМКЛ №2. Визначено основні ранні та пізні ускладнення, що виникають під час знеболювання та удосконалено програму

передопераційної оцінки стану цих хворих. На основі проведеного сучасного комплексного дослідження інструментальних та статистичних методів обстеження уточнено наукові дані стосовно індивідуального перебігу раннього післяопераційного періоду.

Отримано результати порівняльного аналізу проявів клініко-функціональних змін динаміки основних показників серцево-судинної та центральної нервової системи організму хворих, що дозволило оцінити ефективність суб'єктивної та вдосконаленої об'єктивної методики оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації під час хірургічного лікування, вперше представлено патогенетичне обґрунтування і проведено оцінку ефективності застосування комплексного алгоритму дій на перебіг раннього післяопераційного періоду із врахуванням значимості їх впливу на суб'єктивну оцінку пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження дозволили удосконалити тактику об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації та формувати групи підвищеного ризику ймовірного розвитку ускладнень .

Виявлені в експерименті закономірності відхилень в гемодинамічних зрушеннях в серцево-судинній системі, реакції ЦНС на дію засобів для наркозу в умовах експериментального гіпер- та еутиреозу дозволили обґрунтувати доцільність застосування об'єктивного моніторингу для контролю рівня індивідуальної седації, що дало можливість оптимізації знеболювання хворих, перебігу раннього післяопераційного періоду. Визначено вплив нестабільності гемодинаміки перед операцією та під час знеболювання на розвиток ускладнень.

Апробовано і впроваджено удосконалену оптимізовану програму об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації.

За матеріалами дисертації одержано патент України на корисну модель № 132078 «Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії».

Результати дослідження впроваджено у лікувальну практику КЗ СОР «Сумський обласний клінічний перинатальний центр» (21.06.2019 р.); КНП «Пологовий будинок» Рівненської міської ради (12.12.2019 р.); Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії трансплантації ендокринних органів і тканин (07.12.2020 р.), а також використовуються в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (16.09.2020 р.), акушерства та гінекології № 2 (23.09.2020 р.), акушерства та гінекології № 1, (20.01.2020 р.), функціональної та лабораторної діагностики (27.01.2021 р.), акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти (29.01.2021 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником обрав тему наукового дослідження. Особисто розробив мету, завдання дослідження та дизайн експериментальної частини дисертації. Провів відбір та формування груп хворих; розробив, впровадив та оцінив ефективність удосконаленого алгоритму оптимізації об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації, оцінено результати запропонованої методики.

Здобувачем особисто виконано експериментальну частину дослідження, проведено статистичний аналіз результатів, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи. Спільно з працівниками Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію №053/13) здійснено біохімічні та імунологічні дослідження в експерименті.

Автором особисто проведено статистичну обробку матеріалу, аналіз одержаних результатів, сформульовано наукові положення, практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації, підготовлено до публікації наукові праці. Узагальнення одержаних результатів та обґрунтування висновків проведено спільно з науковим керівником. Співавтори наукових праць були консультантами з питань методології.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і висновки дисертаційної роботи оприлюднено на: підсумковій LIX науковій конференції «Здобутки клінічної медицини та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 15 червня 2016 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2017 р.); підсумковій LXI науковій конференції «Здобутки клінічної медицини та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.); підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.); Ізраїльсько-Українському науковому симпозиумі «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині» (м. Київ, 8-9 листопада 2018 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 4-5 квітня 2019 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківська обл., с. Поляниця, гірськолижний курорт «Буковель», 12-13 грудня 2019 р.); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементация

міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (м.Тернопіль, 13-14 листопада 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України, 2 – у періодичних наукових виданнях держави, що входить до Організації економічного співробітництва і розвитку та Європейського Союзу (1 – у виданні, що цитується у наукометричній базі Scopus), 3 публікації у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 205 сторінках і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 280 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею, 15 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 45 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПРОБЛЕМ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)

1.1 Етіологія та патогенез розвитку патології щитоподібної залози та її особливості за умови вагітності

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) все частіше займають провідні місця у різних країнах світу серед ендокринної патології за загальною захворюваністю й поширеністю у світі. З огляду на екологічну ситуацію, проблеми з Чорнобильською зоною, в Україні ця проблема з кожним роком привертає все більше уваги. За даними МОЗ України, за останні 5 років кількість захворювань ЩЗ збільшилась у 5 разів, причому даний показник суттєво розрізняється в різних регіонах країни залежно від впливу чинників зовнішнього середовища (віддалений стохастичний ефект аварії на Чорнобильській АЕС, йодний дефіцит, спосіб життя, стрес, нераціональне харчування, недостатність мікроелементів, супутні захворювання тощо) [5, 11, 36]. У результаті Чорнобильської аварії 26 квітня 1986 року відбувся значний викид в атмосферу близько 100 млн кюрі радіоактивних ізотопів ^{131}I , що має виражену тропність до тканини ЩЗ у зв'язку з чим було прогнозовано зростання кількості випадків захворювань ЩЗ на наступні 30 років [36].

Патологія щитоподібної залози є однією з найпоширеніших у людини. За даними ВООЗ, від даної патології страждає більше 200 млн осіб. За останні 5 років абсолютний приріст числа діагностованих захворювань щитоподібної залози в економічно розвинених країнах склав 51,8 % серед жінок і 16,7 % серед чоловіків. На диспансерному обліку перебуває 3,5 млн осіб, близько 70 % населення страждає від дефіциту йоду [49, 72].

За 10 років спостерігався ріст частки неонкологічної тиреоїдної патології в структурі захворювань ЩЗ. Так, за даними звітів закладів Київської області за 2007–2017 рр., у структурі неонкологічної тиреоїдної патології частка тиреоїдитів зросла з 8,2 до 11,2 % (приріст +36,6 %), гіпотиреозу – з 3,1 до 4,6 % (+48,4 %), гіпертиреозу – з 1,8 до 2,1 % (приріст +16,7 %). В Україні в структурі захворювань ЩЗ тиреоїдити на сьогодні становлять 13,8 %, гіпотиреоз – 7,5 %, гіпертиреоз – 4,1 %. У свою чергу, згідно з національним канцер-реєстром, частка РЩЗ у структурі онкологічної патології по Україні за 2007–2016 рр. також продовжує зростати – з 1,59 до 2,25 % (приріст +41,4 %) [11, 36, 96].

Близько 3,5 млн. осіб перебувають на диспансерному обліку та 70 % населення страждають на дефіцит йоду [105].

Крім того, поширеність неонкологічної тиреоїдної патології залежить від статі хворого. З різних літературних джерел відомо, що захворювання ЩЗ трапляються частіше в жінок, ніж у чоловіків, зокрема, на автоімунний тиреоїдит жінки хворіють у 4–8 разів частіше за чоловіків, а від гіпертиреозу (а саме від дифузного токсичного зоба) жінки страждають у 9 разів частіше, ніж чоловіки. Так, у Київській області, за даними 2017 р., у жінок тиреоїдити спостерігалися частіше в 9,7 раза, гіпотиреоз – в 8,3 раза, а гіпертиреоз – у 5,3 рази частіше, ніж у чоловіків. Отримані результати підтверджують літературні дані й свідчать про вагомий вплив на виникнення даної патології статі та гормонального фону як факторів ризику [42, 96].

Відзначається неухильне зростання неонкологічної тиреоїдної патології, а саме тиреоїдитів, гіпо- та гіпертиреозу, а також зміна структури даної патології протягом 2007–2017 років в Україні. Так, за 2007–2017 роки то на сьогодні тиреоїдити становлять 13,8 % від усієї тиреоїдної патології, гіпотиреоз – 7,5 %, гіпертиреоз – 4,1 %. Аналіз прогностичних моделей поширеності тиреоїдитів, гіпо- та гіпертиреозу протягом наступних п'яти

років дає підстави очікувати значного зростання даних нозологій в Україні [105].

Гормони щитоподібної залози необхідні для нормальної життєдіяльності всіх органів і систем організму та впливають на клітини усіх тканин. Тиреоїдні гормони мають анаболічний ефект на білковий обмін, катаболічний – на жировий, опосередковано регулюють метаболізм вуглеводів, забезпечують енергетичні процеси, поглинання кисню клітинами, впливають на водно-сольовий баланс, скоротливу здатність міокарда, частоту серцевих скорочень, тонус судин. Дисфункція щитоподібної залози (гіпо- або гіперфункція) належить до числа найпоширеніших ендокринних захворювань у медичній практиці. [119, 146].

Частота уродженого гіпотиреозу становить 1:4000–5000 новонароджених [188, 197]. Причинами уродженого гіпотиреозу найчастіше є аплазія і дисплазія щитоподібної залози або генетичні дефекти ферментів, що супроводжуються порушеннями біосинтезу тиреоїдних гормонів [119]. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до уповільнення всіх обмінних процесів в організмі, зменшення окисно-відновних реакцій і показників основного обміну. Генетичні дефекти гормонів щитоподібної залози супроводжуються накопиченням у тканинах гідрофільних глікопротеїнів (глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти), що сприяє розвитку слизового набряку (мікседеми). При гіпотиреозі вражають практично всі органи і системи, що зумовлює різноманітну клінічну картину. Крім типових проявів, може домінувати різноманітна симптоматика, що ускладнює діагностику гіпотиреозу. Без лікування гіпотиреоз може сприяти гіпертонії, дисліпідемії, безпліддю, когнітивним порушенням і нервово-м'язовій дисфункції [154].

Існує багато робіт, присвячених впливу субклінічного гіпотиреозу, а от гіпертиреоз менш досліджений [154, 209]. Зростання концентрації гормонів щитоподібної залози призводить значних змін у регуляції серцево-судинної системи та прискореного метаболічного стану. Найбільш поширеними

причинами є дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса), токсичний багатовузловий зоб (хвороба Пламмера) і токсична аденома. Найчастіше стан гіпертиреозу розвивається при хворобі Грейвса. Ця хвороба вважається аутоімунним захворюванням, що виникає в результаті утворення антитіл до тиреоїдних глобулінів. Одним із них є імуноглобулін, що імітує дію тиреотропіну. Він стимулює рецептори ТТГ на мембрані клітин щитоподібної залози і призводить до надмірного синтезу та секреції тиреоїдних гормонів. Це призводить до дифузійної проліферації тканини щитоподібної залози і надлишкового неконтрольованого синтезу Т, оскільки регуляція за принципом зворотного зв'язку не відбувається, тому за умови цієї патології рівень ТТГ є низьким при високій концентрації йодтиронінів [192].

В результаті запалення щитоподібної залози значно зростає вивільнення тиреоїдних гормонів, що є частою причиною тиреотоксикозу. Клінічна картина гіпертиреозу варіює в залежності порушення від безсимптомної (субклінічної) до тиреотоксикозу. Ятрогенний тиреотоксикоз може також з'являтися після екзогенного введення гормонів щитоподібної залози у вигляді левотироксину в якості замісної терапії [13, 29, 35].

Такі серйозні ускладнення, як галюцинації, безсоння, втрати апетиту, остеопорозу, м'язової слабкості, миготливої аритмії, хронічної серцевої недостатності, тромбоемболії, зміни психічного стану, серцево-судинної недостатності та смерті можуть бути симптомами некорегованого тиреотоксикозу [84, 160, 181].

За результатами експериментальних робіт встановлено, що глікоген повністю відсутній у печінці тварин із гіпертиреозом, а у людей з гіперфункцією щитоподібної залози вміст цукру в крові при голодуванні підвищувався, а у людей з гіпофункцією щитоподібної залози – він був низьким. При гіпертиреозі глюкоза утилізується тканинами з нормальною

або підвищеною швидкістю, а при гіпотиреозі її здатність до утилізації є зниженою [64, 225, 270, 275, 277].

При тиреотоксикозі за рахунок посилення основного обміну підвищується утилізація АТФ, що збільшує потребу усіх м'язів у кисні, й посилюється термогенез [3, 37, 54]. Також підвищується вироблення вазодилатуючих субстанцій, знижується периферичний судинний опір, підвищується серцевий викид, що сприяє гіпертрофії міокарда. При цьому рівень катехоламінів залишається в межах нормальних значень або навіть трохи зниженим. Посилення гіпертермії під впливом тиреоїдних гормонів пов'язано, головним чином, з прискореним окисненням вільних жирних кислот [1, 2, 7, 32]. Однак ці гормони стимулюють не лише ліполіз, але і ліпогенез результатом одночасної стимуляції обох процесів є розсіювання енергії у вигляді тепла з одночасним прискоренням мітохондріального окиснення [12, 40, 43, 51, 111, 203, 262, 279]. Як наслідок, при гіпертиреозі зменшується і маса тіла. При тиреотоксикозі часто спостерігають зниження рівнів загального холестеролу і ЛПНЩ, а також нормальний або знижений рівень ЛПВЩ. [30, 85, 98] Тиреоїдні гормони можуть стимулювати активність ГаМК-Коа-редуктази – ключового ферменту біосинтезу холестерину. При тиреотоксикозі діагностовано підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот а також активізація окисних процесів ліпідів. Вплив лікування гіпертиреозу на обмін ліпідів залишається малодослідженим [1, 2].

Гормони ЩЗ окрім свого основного впливу на основний обмін, роблять виражений вплив на обмінні процеси в організмі в цілому і на стан адаптації систем організму, на імунний та антиоксидантний статус. Незважаючи на велику кількість досліджень до сих пір немає єдиної думки про вплив гормонів ЩЩЗ на окремі ланки антиоксидантної системи організму (АОС) і процеси вільно-радикального окислення (ВРО) [30, 37, 59, 98, 195, 211, 246].

Дослідники вважають, що високі концентрації тиреоїдних гормонів індукують окиснювальний стрес в різних органах та системах (печінці, серці та скелетних м'язах щурів), що призводить до збільшення утворення активних форм кисню) іта інтенсифікації вільно-радикального окиснення ліпідів [64, 81, 97]. Первинні продукти цього процесу – дієнові кон'югати (ДК), відносяться до токсичних метаболіти, які мають шкідливу дію на ліпопротеїди, нуклеїнові кислоти і інші біомолекули [12, 40]. При надмірному утворенні активних форм кисню виснажується система антиоксидантного захисту, яка спрямована на попередження несприятливих наслідків оксидативного стресу [43, 50, 88, 97, 98, 99, 195, 270].

Система глутатіонредуктази / глутатіонпероксидази (ГР / ГП) є однією із найважливіших ланок антиоксидантного захисту, що використовує в якості субстрату глутатіон. антиоксидантні властивості GSH визначаються його здатністю взаємодіяти з активними формами кисню (АФК), крім того, він грає роль відновленого кофактора в глутатіонпероксидазній реакції [3, 37, 59, 98, 195]. Глутатіонпероксидаза є ключовим ферментом, що здійснює утилізацію АФК і продуктів пероксидації. Завдяки функціонуванню глутатіонредуктази забезпечується підвищення рівня GSH без посилення його синтезу [51, 104]. Глутатіонредуктаза є важливим компонентом антиоксидантної захисту, що здійснює детоксикацію продуктів ПОЛ, що генеруються в ендоплазматичному ретикулумі при метаболізмі ксенобіотиків. В даний час не до кінця з'ясовані взаємозв'язку між рівнем тиреоїдних гормонів і станом системи природнього антиоксидантного захисту [12, 40, 51, 111, 246, 262].

Тиреоїдні гормони мають широкий спектр дії: контролюють лінійний ріст та диференціювання тканин; регулюють білковий, вуглеводний, жировий і енергетичний обміни; впливають на психіку, серцево-судинну, м'язову, імунну, кровотворну, кісткову і репродуктивну системи. [36, 58, 151, 180]. Тиреоїдна гіпофункція, навіть на субклінічному рівні, викликає відхилення

від нормального функціонування репродуктивної системи, порушенню менструального циклу, безпліддю, розвитку доброякісних дисгормональних захворювань статевих органів і молочних залоз [97, 124, 182, 200].

Також, варто відмітити, що тиреоїдні гормони та адренергічні сполуки відіграють важливу роль у нейроендокринній регуляції функцій імунної системи в нормах та при різних патологічних станах. Участь тиреоїдних гормонів у формуванні імунної системи в онтогенезі продемонстровано ще в 70-80х рр. в умовах експериментального гіпотиреозу (Fabris N., 1973, 1980). Після подальшого отримання додаткових даних про порушення розвитку клітинної імунної системи в щурів з дефектами генів, кодуєчих різні ізоформи тиреоїдних рецепторів [4, 58, 101, 108].

Також відомо, що тиреоїдні гормони та адренергічні сполуки відіграють важливу роль у нейроендокринній системі регуляції функцій імунної системи в нормі та при різній патології [109, 177, 210, 214].

Участь тиреоїдних гормонів у формуванні імунної системи в онтогенезі продемонстровано в умовах експериментального гіпотиреозу. Отримано дані про порушення розвитку клітинної імунної системи щурів з дефектами генів, кодуєчих різні ізоформи тиреоїдних рецепторів. При експериментальному тиреотоксикозі істотно модифікується направленість дії адреналіну на функції фагоцитуючих клітин, що вказує на участь адренергічних механізмів в імуномодулюючій дії тироксину. Введення трийодтироніна посилює експорт Т-лімфоцитів з тимусу в лімфатичних вузлах і дозволяє розмістити їх у селезінці та лімфатичних вузлах [37, 64, 225].

Існує тісний взаємозв'язок репродуктивної і тиреоїдної систем. Зниження функціональної активності щитовидної залози супроводжується змінами метаболізму статевих гормонів, зниженням показників лютеїнізуючий, фолікулостимулюючого гормону та естрогенів, а також дисфункцією гіпоталамо-гіпофізної системи в цілому. По-перше, вони мають спільні центральні механізми регуляції – тиреоліберин стимулює не

лише секрецію тиреотропного гормону (ТТГ), а й пролактину. По-друге, існує структура лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і ТТГ [70, 127]. Структурна α -одиниця спільна для всіх цих гормонів і лише β -субодиниця є специфічною для кожного з них. Крім того, естрогени є стимуляторами синтезу в печінці не тільки статевих стероїдзв'язуючих, а й тиреоїдзв'язуючих (ТЗГ) глобулінів. Зміна рівнів цих білків має значення в патогенезі порушень менструальної і репродуктивної функцій. В експериментальних роботах виявлена наявність в яєчниках (в ооцитах і клітинах гранульози) рецепторів до ТТГ і трийодтироніну (Т3). На клітинному рівні тиреоїдні гормони діють однонаправлено з ФСГ, стимулюючи функцію гранульозних клітин, прогестерону, секрецію естрадіолу, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів [76, 130, 263].

Концентрація тиреоїдних гормонів в крові та рівень тироліберину, залежить не лише від головних детермінант секреції ТТГ, але й мали значення й інші чинники. Реакція гіпофіза на тироліберин залежить від функціонального стану гонад, зокрема, естрадіол посилює реакцію гіпофіза на тироліберин [265].

За вказівками Американської тиреоїдної асоціації слід встановлювати триместр-специфічні референтні значення сироваткового ТТГ, базуючись на показниках локальних популяцій вагітних жінок без встановленого діагнозу хвороби ЩЗ та антитіл до тиреопероксидази з оптимальним рівнем вживання йоду. Якщо встановлення локальних норм неможливе, слід відняти 0,5 мОд/л від верхнього порогового значення для невагітних жінок (зазвичай 0,5-4,0 мОд/л). Цим референтним значенням варто послуговуватися, починаючи з кінця першого триместру (7-12 тиж), з поступовим поверненням до діапазону норми для невагітних жінок у 2-3-му триместрах [107, 136, 180]. Метааналіз 14 досліджень, що охопив 2573 жінки показав, що в підгрупі з недостатньою

функцією ЩЗ на фоні аутоімунного тиреоїдиту спостерігається достовірно більша кількість випадків втрати вагітності (відношення ризиків (ВР) 1,93; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,40-2,64; $p < 0,0001$), передчасних пологів до 37-го тиж гестації (ВР 1,30; 95 % ДІ 1,05-1,60; $p = 0,015$), відшарування плаценти (ВР 2,16; 95 % ДІ 1,15-4,06; $p = 0,017$) тощо [274].

Велика кількість ускладнень гестації, пологів, перинатального періоду за умови гіпотиреозу пов'язана з високою частотою незадовільної компенсації захворювання. Відсутність підвищеного рівня загального тироксину (Т4) і ТЗГ є прогностичною ознакою переривання вагітності [197, 264]. Згідно з даними різних авторів частота гестозу при цьому досягає 30 %, фетоплацентарної дисфункції – 86 %, аномалії пологової діяльності – 30 %, загрози переривання – 60 %, у т. ч. передчасних пологів – 50 % [205, 257].

У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування хвороб ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді (2017) зазначено, що в більшості регіонів світу вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність, слід приймати 150 мкг йоду у формі калію йодиду щоденно [70, 78].

В Україні визначення ТТГ може бути рекомендоване кожній вагітній у I триместрі вагітності або на момент першого звернення. Особливу групу мають складати жінки, в яких певні порушення гормональної функції ЩЗ існували ще до вагітності [136, 263]. У зв'язку зі значним зростанням тироксин-зв'язуючих глобулінів рівні загального Т4 і Т3 значно зростають з перших тижнів вагітності та можуть збільшуватися у 1,5 раза від верхньої межі популяційної норми.

Гестаційний гіпертиреоз визначається як транзиторний, тобто такий, який проходить самостійно, гіпертиреоз, що характеризується підвищенням рівня вільного Т4 та зниженням рівня ТТГ на тлі відсутності маркерів аутоімунного захворювання (тобто антитіл до рецепторів ТТГ), обмежується

лише I триместром вагітності і обумовлений підвищеною концентрацією ХГ [76, 80, 266]. Цей стан може супроводжуватися вираженою нудотою та блюванням від одного до 10 разів на добу, іноді з втратою більше 5 % ваги та кетонурією. Для диференційної діагностики цих найпоширеніших причин гіпертиреозу використовують дані анамнезу, клінічної картини, огляду та лабораторні показники, серед яких одним із найбільш чутливих маркерів є рівень антитіл до рецепторів ТТГ. Правильне встановлення діагнозу в даному випадку є вкрай важливим, адже гестаційний гіпертиреоз не потребує призначення антиtireoїдних препаратів, а гормональний рівень стабілізується самостійно до 14–18-го тижня гестації. Лікування полягає в корекції водно-електролітних порушень і симптоматичній терапії за наявності блювання вагітних. Антиtireoїдні препарати можуть призначатися коротким курсом лише у важких випадках, коли встановлення діагнозу є сумнівним [48, 137, 159, 272].

Ризик гіпертиреозу плода або новонародженого складає 1–5 % та корелює з титром антитіл до рецепторів ТТГ [70, 76].

Європейський консенсус дозволяє використовувати метимазол упродовж усієї вагітності. Контроль значень ТТГ і вільного Т4 слід виконувати кожні 2–4 тижні на початку лікування та кожні 4–6 тижнів після досягнення бажаного результату. Необхідно підкреслити, що в таких пацієнток рівень ТТГ може бути нижчим за нижню межу визначення впродовж усієї вагітності [107, 124, 272].

Важливим завданням акушерів-гінекологів є виявлення порушень функції щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку на етапі планування вагітності. Корекція tireoїдного статусу жінок фертильного віку необхідна ще на етапі прегравідарної підготовки при наявності субклінічного гіпотиреозу, неплідді та невиношуванні вагітності. Особливої уваги потребують пацієнтки з високим рівнем антитиреоїдних антитіл та гіперплазією щитовидної залози, що є ризиком розвитку безпліддя та

виникнення у наступному невиношування вагітності. Скринінг пацієнток із порушеннями менструальної функції, безпліддям неясного генезу, наявністю аутоімунних захворювань, невиношуванням вагітності має включати визначення вмісту ТТГ, Т3, Т4 та антитіл до тиреоїдної пероксидази щитоподібної залози у плазмі крові [76, 80, 210, 232].

Веgetативна реакція у пацієнтів з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом залишається порушеною протягом всієї вагітності і особливо небезпечним є період оперативного родорозрішення таких жінок, адже діагноз транзиторного гестаційного тиреотоксикозу в першому триместрі виставляється не завжди. Тому пошук універсальних діагностичних методів оцінки вегетативних реакцій жінок в передопераційному періоді за рахунок оцінки варіації серцевого ритму за даними артеріальної осцилографії на нашу думку є перспективним.

1.2 Вплив патології щитоподібної залози та порушення серцевої діяльності, гомеостаз та розлади вегетативної нервової системи.

При патологічних змінах серцево-судинної системи Основними механізмами при тиреотоксикозі є: підвищення активності симпатичної нервової системи, при якому зростає число β -адренорецепторів міокарду і підвищується їх чутливість до впливу адренергічних речовин та безпосередня дія тиреоїдних гормонів на міокард [25, 41, 42]. При тиреотоксикозі відбуваються різкі зміни гемодинаміки: збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення ударного і хвилинного обсягу кровообігу, зниження загального периферичного судинного опору, зміни артеріального тиску, при цьому ступінь вираженості порушень серцево-судинної системи безпосередньо залежить від тяжкості тиреотоксикозу [42,79,100,135, 142].

Некомпенсований тиреотоксикоз не тільки погіршує якість життя пацієнтів, але і значно підвищує ризик виконання операції, що дозволяє

вважати його протипоказанням до планового оперативного втручання і підставою для обов'язкового проведення цілеспрямованої передопераційної підготовки. Основними завданнями передопераційної підготовки є: усунення явищ тиреотоксикозу або максимальна його компенсація, відновлення метаболічних процесів і функціональних можливостей органів і систем, що зазнають максимальне навантаження під час та після операції [28, 142, 156, 206]

Стрес це механізм захисту організму, який допомагає вижити в критичних умовах, але при тривалій дії він викликає функціональні порушення організму, які згодом можуть перейти в органічні порушення. Стрес в організмі пришвидшує метаболізм [142, 161]. Операційний стрес допомагає хворому перенести важкий і небезпечний момент – операцію і післяопераційний період за рахунок підвищення кількості стресових імпульсів, що провокують необхідний рівень метаболічної, імунної відповіді та інші захисних реакцій організму. Деякі автори вважають, що помірне підвищення рівня гормонів гіпофіза, надниркових залоз до операції є критерієм реактивності захисних сил хворого, і повне штучне їх пригнічення є помилковим. Коли відбувається викид стресових гормонів в кров, то одним з перших проявів, які помітить лікар це зміна гемодинамічних показників [14, 42, 156, 174, 179, 269].

Надмірно сильна і тривала активізація захисних механізмів в результаті дії стресу швидко призводить до їх виснаження. Передопераційна підготовка призначена створити в організмі таку ступінь антистресового захисту, при якій зберігається «нормальна» стресова стимуляція, але вдається запобігти виснаження захисних сил і виникнення небезпечних патологічних синдромів [41, 157, 174, 175, 250].

Організм реагує на операцію і знеболення як на стрес, про що свідчить зміна функцій організму. Було б дивно, якби анестезіологічне втручання не викликало стресу. Інді страх перед наркозом нерідко перевищує страх перед

операцією. Різний психоемоційний статус хворого викликає різний за силою стрес у зв'язку з анестезіологічним втручанням [122, 125, 176, 190]. Однак за своїми масштабами наслідків анестезіологічний стрес непорівнянний з операційним: призначений для того, щоб ліквідувати і попередити смертельну небезпеку операційного стресу [250, 252, 268].

Анестезіологічна допомога не просто повністю пригальмує стресові реакції організму, але і зберігає їх на адекватному рівні. Саме тому сучасна анестезіологічна допомога має включати в себе контроль і управління життєвими функціями організму, має бути багатоетапною і багатокомпонентною, та, в зв'язку з оперативним втручанням, захищати організм від операційного стресу [190, 228, 244].

Передопераційний стрес це те, що неодмінно супроводжує кожного пацієнта який готується до операції. І як стверджують багато різних авторів від рівня психологічного налаштування пацієнта залежить велика частина успіху проведеної операції і знеболювання. Завдання анестезіолога і хірурга оцінити в пацієнта рівень тривожності перед операцією щоб запобігти життєво небезпечним наслідкам операційного стресу [15, 39, 228].

Для цього можна використати: амстердамську шкалу передопераційної тривоги, або шкала анестезіологічної та хірургічної передопераційної тривожності (ASPA), оцінити інтенсивність передопераційного та післяопераційного болю можна за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), просторово-часової орієнтації пацієнта (тест Bidway, тест Shulte), шкала седації Ramsey, шкала післяопераційного відновлення Aldrete а також ін.. Але всі ці шкали побудовані на суб'єктивних відчуттях пацієнта, який в стані операційного стресу не може об'єктивно відповідати або оцінювати свій стан. В літературі описуються методики, за якимим контролювали метаболічну та гормональну реакцію на периопераційний стрес на основі рівня кортизолу і глікемії в сироватці крові. Також є дослідження в яких для

виявлення рівня перопераційного стресу використовували інсулін і лептин [8, 18, 166, 244, 245, 253, 261].

Сучасні наукові досягнення, що розвиваються в напрямку збільшення числа контрольованих параметрів і їх глибокого комп'ютерного аналізу дозволяє судити про стан механізмів регуляції та вираженість відповіді організму на передопераційстрес [10, 59, 114].

Одним з таких методів може бути *артеріальна осцилографія* яка дає можливість оцінити стан активних реакцій серцево-судинної системи, гемодинамічних процесів, регуляції і управління станом серцево-судинної системи, активність та взаємодію різних ланок нервової системи, рівень функціонування міо-кардіально-гемодинамічного гомеостазу, тонус та реактивність периферійних судин. Якщо проаналізувати активність нейрогуморальної регуляції і активність вазомоторного центру, який регулює судинний тонус можна оцінити вплив операційного стресу на організм пацієнта [139, 168, 181, 249].

Недосконала система оцінки гемодинаміки для контролю адекватності анестезії під час хірургічних операцій, переважно налаштована на суб'єктивну оцінку анестезіолога, змушує шукати нові способи моніторингу функціонального стану і можливості систем адаптації організму пацієнта [142, 162, 206, 249].

Бурхливий розвиток доказової медицини в останні роки вимагає обґрунтування застосування тих чи інших препаратів в передопераційному періоді і під час операції, що має на увазі глибоке вивчення і розуміння стану процесів регуляції життєвих функцій пацієнта. В анестезіології та реаніматології досить повно досліджені закономірності зміни окремих параметрів кровообігу (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, центральний венозний тиск). Але, для поглибленого уявлення про реакції організму на операційну травму і анестезію цього вже недостатньо, так як такі зміни можуть свідчити лише про значні розладах або бути не

специфічними. Необхідно знати ознаки цих розладів, передбачити і прогнозувати їх за рухом крові по організму має певні закономірності і відображає всі процеси життєдіяльності [25, 41, 93, 175].

Спектральний аналіз параметрів гемодинаміки все ширше впроваджується в клінічну практику в [патофізіологі], кардіологі], анестезіологі] і реаніматології. Мета його використання – оцінка тяжкості стану і прогнозу несприятливого результату. Але для контролю в області проведенням анестезії таких досліджень дуже мало, а при прогнозуванні несприятливого перебігу знеболювання у хворих з нестійкою вегетативною реакцією на тлі порушень щитоподібної залози ще менше. Зазвичай використовують спектральний аналіз ритму серця. Проте, все ширше цей аналіз застосовують і для вивчення інших параметрів гемодинаміки (артеріального тиску, ударного об'єму серця, тону периферичних судин) [17, 41, 42, 184, 243, 251, 260].

Патогенетично оправданим є проведення досліджень в анестезіології за допомогою методу спектрального аналізу до, під час і після анестезії з позиції розширення реєстрації параметрів і їх інформаційного значення. Особливо цікавим, на нашу думку, використати цей метод у вагітних під час оперативного родорозршення, що дасть можливість режимі реального часу активність метаболічних факторів, вегетативних регуляторів симпатичної і парасимпатичної спрямованості, реакцію на стрес, не тільки серцево-судинної системи, але й дихання [24, 30, 216, 220].

На сьогодні надається перевага неінвазивним методами перед інвазивними. Інвазивні методи рідко, але супроводжуються невеликим числом ускладнень, а неінвазивні – володіти більш високою точністю, не вимагаючи для свого проведення спеціальних умов [121, 196, 208, 241].

Найбільша перевага застосування методу артеріальної осцелографії з огляду на механізми регуляції вегетативного статусу у хворих, які

досліджувались, і можна підібрати найбільш адекватну методику ведення наркозу і тим самим значно поліпшити результати лікування [10, 59, 80, 231].

Анестезіологічна допомога і оперативне втручання проявляється при нарузі регуляції в процесі адаптації як навантажувальний вплив на зміни вегетативного статусу і підкреслюють особливості прояву різних нозологічних форм [114, 142, 147].

Деякі автори вивчали гендерної складову в показниках захворюваності і смертності від ішемічної хвороби серця залежно від характеру порушень функціональної активності серця та від загального гормонального фону. Метод артеріальної осцилографії є загальновизнаним, інформативним в для контролю варіабельності серцевого ритму, який відображає ступінь порушень вегетативної регуляції серця і сприяє формуванню патогенетично-осмисленого підходу до оцінки тяжкості кардіоміопатії і стратегії лікування таких хворих [9, 109, 254].

За даними деяких авторів для врівноваження вегетивних проявів хворим з ознаками тиреотоксикозу перед оперативним втручанням проводять медикаментозну терапію із застосуванням тиреостатиків, глюкокортикоїдів та β -блокаторів. Але вагітним жінкам в момент родорозрішення ця тактика застосовуватися не може, адже використання препаратів даних груп має як позитивні сторони, так і недоліки. Позитивним є те, що тиреостатики можуть гальмувати синтез тиреоїдних гормонів, блокувати процес йодування тиреоглобуліну, припиняти захоплення йоду щитоподібною залозою [95, 100, 104]. Але при тривалому застосуванні β -блокаторів без тиреостатичних препаратів така терапія не дає об'єктивного позитивного ефекту, а лише усуває деякі симптоми тиреотоксикозу. Така терапія β -блокаторами можлива як елемент передопераційної підготовки, однак призначення β -блокаторів, що володіють негативним ефектом, на тлі значних метаболічних порушень в міокарді, характерних для хворих з тиреотоксикозом, може підвищити ризик важких гемодинамічних ускладнень (брадикардія, артеріальна гіпотензія,

системні порушення перфузії) під час оперативного втручання [128, 151, 252, 259, 280].

Для кожного з лікарських засобів або їх комбінацій, які застосовуються для нівелювання тиреотоксикозу в передопераційному періоді, існують значні обмеження, що знижує ефективність підготовки вагітних для оперативного родорозрішення, а у частини хворих не дозволяє досягти стану навіть симптоматичної компенсації. Тому основним резервом підвищення безпеки майбутньої операції стає використання сучасних можливостей анестезіологічного забезпечення [95, 104, 120, 129].

При виборі засобів для премедикації необхідно пам'ятати, що хворі з тиреотоксикозом, значно частіше, ніж інші пацієнти, мають психоемоційний стрес, пов'язаний з транспортуванням в операційну і очікуванням операції сі тільки це може викликати серйозні розлади гемодинаміки, такі як підйом артеріального тиску, тахікардія, аритмія, у поєднанні з системною гіпоперфузією [157,201,207, 239].

Хворі з проявами тиреотоксикозу вимагають особливої премедикації, яка в оптимальному варіанті повинна включати тільки бензодіазепіни в дозах, які забезпечують більш глибоку добре керовану і контрольовану седацію. У хворих з тиреотоксикозом спостерігається підвищена потреба в кисні і різко збільшується чутливість до вуглекислого газу [43, 60, 155, 199].

Тіопентал-натрій і місцеві анестетики знижують концентрацію Т3 в плазмі в середньому на 30%. Помітно його знижують також і всі інгаляційні анестетики, а також морфін, діазепам, кетамін, місцеві анестетики та нейролептанальгезія. Анестезія ізофлураном характеризується граничною короткочасністю ефекту і достатньою терапевтичною широтою, забезпечує більш стабільні показники гемодинаміки і більш швидке пробудження. Різні інгаляційні анестетики мають різні недоліки: галотан зменшує системний кровотік, надає кардіодепресивний вплив, сенсibiliзує міокард до катехоламінів, токсичний для печінки ; метоксифлуран – нефротоксичен;

енфлуран – може стимулювати функцію щитоподібної залози; ізофлуран – істотно знижувати артеріальний тиск. З цих причин на даний час в клінічній практиці все частіше застосовують сучасні інгаляційні анестетики, такі як севофлуран, ксенон [123, 131, 152]. Севофлуран впливає на гемодинаміку в меншій мірі, ніж ізофлуран і десфлуран і має більш значий кардіопротективний ефект в порівнянні з тотальною внутрішньовенною анестезією. У той час як порушення ритму спостерігається більш ніж у 60% пацієнтів в умовах інгаляційної анестезії з використанням галотана та енфлурану, севофлуран не впливає на чутливість міокарда до адреналіну, тим самим не надаючи аритмогенного ефекту, властивого галотаном і енфлураном [131, 168, 227, 241, 247, 251, 267].

Якщо ж розглянути альфа-2-агоністи (дексметомідин), то вони мають ряд позитивних ефектів: анальгетичний, анксиолітичний, седативний і симпатолітичний [74, 46, 153]. Спочатку їх рекомендували для терапії пацієнтів хірургічного профілю та хворих із хронічним больовим синдромом. Дексметомідин був зареєстрований як седативний і анальгетичний препарат, дозволений до застосування в умовах відділень інтенсивної терапії. Але пізніше, крім загальноприйнятих сфер використання, α_2 -агоністи були піддані вивченню в інших періопераційних умовах. Альфа-2-адренергічні агоністи проявляють свої клінічні ефекти за рахунок зв'язування з альфа-2 адренергічними рецепторами, серед яких виділяють три підтипи (α -2a, α -2b і α -2c). Наприклад, α -2b-адренорецептори опосередковують гострі гіпертензивні реакції, що виникають у відповідь на введення α_2 -агоністів, тоді як α -2a- підтип відповідає за анестетичну і симпатолітичну дію [46, 117, 118, 122, 153, 189].

Переважаючими ефектами α_2 -агоністів на рівні чутливості серцевого м'язу є ліквідація тахікардії (шляхом блокади кардіо-акселераторних нервових волокон) та розвиток брадикардії (вагомиметична дія) [117, 153, 186, 202].

Щодо впливу на гладку мускулатуру судин, то ефект дексметомідину включає як симпатолітичну вазодилатацію, так і вазоконстрикцію, яку забезпечують рецептори гладком'язових клітин. При використанні високих доз дексметомідину переважає його гіпертензивна дія, яка пов'язана з активацією α -2b-адренорецепторів, розташованих у клітинах гладком'язових волокон. Ці рецептори можуть бути залучені до патогенетичного механізму есенціальної гіпертензії. Премедикація α 2-антагоністами, дія яких має селективний периферичний характер, може стати цінним методом фармакологічної оптимізації використання α 2-агоністів. Якісно виконані рандомізовані клінічні дослідження показали наявність у α 2-агоністів виражених анальгетичних, седативних, гіпнотичних і симпатолітичних властивостей. Було підтверджено, що даний клас препаратів ефективно знижує інтра- та післяопераційну стресову відповідь, що дуже важливо для пацієнтів з підвищеною функцією щитоподібної залози [74, 153, 169, 173].

Загальна анестезія та оперативне лікування хворих на тлі тиреотоксичного зобу з використанням фентанілу та дроперидолу в найбільш травматичних моментах операції нерідко забезпечують небезпечні тахікардії, артеріальні гіпертензії та порушення серцевого ритму [155, 183, 194].

У сучасній практиці анестезіологів велика увага надається блокаді патологічної стресової стимуляції серцевої діяльності під впливом аферентної та центральної нервової системи в умовах хірургічної травми. Але не має ідеальних рішень щодо проблеми захисту пацієнта від стресового фактору оперативного втручання [8, 21, 118, 177, 128]. Найкращим підходом щодо усунення негативного впливу хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку ендокринної хірургії є у подальшому вдосконаленні переопераційної підготовки та інтраопераційного забезпечення. Для об'єктивної оцінки адекватності анестезії враховуються параметри

гемодинаміки (артеріальний систолічний тиск, діастолічний, частота серцевих скорочень), концентрація глюкози, лактата, показники кислотно-лужної рівноваги, SpO₂, гормональні дослідження (кортизол, вільний Т₃, ТТГ) [42, 163, 170, 206, 249].

Якщо розглядати стрес, як механізм захисту організму, який допомагає вижити в критичних умовах, але при тривалій дії він викликає функціональні порушення організму, то згодом вони можуть перейти в органічні порушення. Відомо, що при стресі в організмі пришвидшується метаболізм, і операційний стрес допомагає хворому перенести тяжкий і небезпечний момент – операцію та післяопераційний період. За рахунок підвищення кількості стресових імпульсів виникає підвищений рівень метаболічної, імунної відповіді та інші захисних реакцій організму. Деякі автори вважають, що помірне підвищення рівня гормонів гіпофіза, надниркових залоз до операції є критерієм реактивності захисних сил хворого, і повне штучне їх пригнічення є помилковим. Якщо відбувається викид стресових гормонів в кров в передопераційний період, то одним з перших проявів, які помітить лікар це зміна гемодинамічних показників [25, 47, 93, 177, 178, 227].

Надмірно сильна і тривала активізація захисних механізмів в результаті дії стресу швидко призводить до їх виснаження. Передопераційна підготовка призначена створити в організмі таку ступінь антистресового захисту, при якій зберігається «нормальна» стресова стимуляція, але вдається запобігти виснаження захисних сил і виникнення небезпечних патологічних синдромів [142,164].Разом з тим операція і знеболення є стресовим фактором, про що свідчить зміна функцій організму. Нерідко страх перед наркозом перевищує страх перед операцією, анестезіологічне втручання викликає аналогічний стрес. Психоемоційний стрес у зв'язку з анестезіологічним втручанням існує, адже анестезіологічна допомога пов'язана з інвазивністю процедур, болем, однак за своїми масштабами наслідків анестезіологічний стрес непорівнянний з операційним [84, 106, 222, 229, 240].

Анестезіологічна допомога повністю пригальмує стресові реакції організму та зберігає їх на адекватному рівні і має включати в себе контроль і управління життєвими функціями організму і має бути багатоетапною і багатокомпонентною, такою щоб захищати організм від стресу, зв'язаного з оперативним втручанням. Шляхом розумного поєднання методів і режимів можна не тільки досягти бажаного результату, але й попередити небезпечні наслідки операційного стресу, зберегти в організмі достатній рівень його реактивності [8, 21, 87, 150].

Передопераційний стрес це те, що неодмінно супроводжує кожного пацієнта який готується до операції. І як стверджують багато різних авторів від рівня психологічного налаштування пацієнта залежить велика частина успіху проведеної операції і знеболювання. Завдання анестезіолога і хірурга оцінити в пацієнта рівень тривожності перед операцією щоб запобігати життєво небезпечним наслідкам операційного стресу [47, 60].

Існує багато різних шкал для оцінки передопераційного стресу. Амстердамська шкала передопераційної тривоги, або шкала анестезіологічної та хірургічної передопераційної тривожності (ASPA). Оцінити інтенсивність передопераційного та післяопераційного болю можна також за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), просторово-часової орієнтації пацієнта (тест Bidway, тест Shulte), шкали седації Ramsey, шкали післяопераційного відновлення Aldrete. Але всі ці шкали побудовані на суб'єктивних відчуттях пацієнта, який в стані операційного стресу не може об'єктивно відповідати або оцінювати свій стан [21, 171, 190, 245].

В літературі описуються методики, за якими контролювали метаболічну та гормональну реакцію на периопераційний стрес на основі рівня кортизолу і глікемії в сироватці крові. Також є дослідження, в яких для виявлення рівня периопераційного стресу використовували інсулін і лептин, але для об'єктивного визначення впливу анестезії на регуляцію нервової

системи та серцево-судинної системи можна використовувати просту не інвазивну методику аналізу артеріальних осцилограм [106, 138].

Про стан механізмів регуляції та вираженість відповіді організму на передопераційний стрес на сучасному етапі відбувається за рахунок збільшення числа контрольованих параметрів та їх глибокого комп'ютерного аналізу. Артеріальна осцилографія дає таку можливість: оцінити стан гемодинамічних процесів, регуляції і управління станом серцево-судинної системи, активність та взаємодію різних ланок нервової системи, рівень функціонування міо-кардіально-гемодинамічного гомеостазу, тонус та реактивність периферійних судин. Якщо проаналізувати активність нейрогуморальної регуляції і активність вазомоторного центру, який регулює судинний тонус можна оцінити вплив операційного стресу на організм пацієнта [15, 59, 142].

Оцінка впливу анестетиків на хворого за загальноприйнятою методикою заснованою на вивченні параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, в деяких ситуаціях може бути малоінформативною. Методика BIS моніторингу, що заснована на отриманні і аналізі ЕЕГ сигналів головного мозку пацієнта, виступає на даному етапі розвитку анестезіології ключем для вирішення цієї проблеми. На думку деяких авторів цієї методики, BIS-аналіз є універсальним параметром, що відображає рівень седатії ЦНС, незалежно від того, яким анестетиком вона індукована [118, 165, 174].

Недосконала система оцінки гемодинаміки для контролю адекватності анестезії під час хірургічних операцій змушує шукати нові способи моніторингу функціонального стану і можливості систем адаптації організму пацієнта до операційного стресу. Також , способи оцінки передопераційної тривожності для можливості проведення вчасної та адекватної премедикації з метою запобігання періопераційних ускладнень.

1.3 Особливості реакції на біль та стрес у хворих з патологією щитоподібної залози та сучасні методи об'єктивного контролю анестезії в даної категорії пацієнтів

Бурхливий розвиток доказової медицини в останні роки вимагає обґрунтування застосування тих чи інших препаратів в доопераційному періоді і під час операції, що має на увазі глибоке вивчення і розуміння стану процесів регуляції життєвих функцій пацієнта. В анестезіології та реаніматології досить повно досліджені закономірності зміни окремих параметрів кровообігу (артеріальний тиск, ЧСС, ЦВТ). Однак стає очевидним, що для поглибленого уявлення про реакції організму на операційну травму і анестезію цього вже недостатньо, так як такі зміни можуть свідчити лише про значні розладах або бути не специфічними. Необхідно знати провісники і фон цих розладів, передбачити і прогнозувати їх. Тим часом, рух крові по організму має певні закономірності і відображає всі процеси життєдіяльності [69, 174, 181, 244].

Протягом останніх десятиліть все ширше в клінічну практику впроваджується спектральний аналіз параметрів гемодинаміки. Він уже став традиційним для таких розділів медицини, патофізіологія, кардіологія, анестезіологія і реанімація. Насьогодні вивчається його використання для оцінки тяжкості стану і прогнозу несприятливого результату перебігу захворювання. У той же час, великі надії на нього покладаються в області контролю за проведенням анестезії. Як правило, найчастіше використовується спектральний аналіз ритму серця, а також все ширше цей аналіз застосовують і для вивчення інших параметрів гемодинаміки (артеріального тиску, ударного обсягу серця) [14, 59, 248].

В анестезіології за допомогою так званого спектрального аналізу з використанням методів оцінки параметрів гемодинаміки до, під час і після анестезії, є напрямок досліджень з позиції розширення реєстрації параметрів

та вивчення їх інформаційного значення. Є докази, що цей метод дає можливість в реальному часі, інтраоперативно скласти уявлення про активність метаболічних факторів, вегетативних регуляторів симпатичної і парасимпатичної спрямованості, в тому числі і передбачити прояви дезадаптації організму до стресових чинників [114, 248].

На сьогодні відбувається вдосконалення інвазивних методів контролю, для того, щоб вони супроводжувалися меншим числом ускладнень, і все більше стали використовуватися неінвазивні методи. Все частіше і частіше в процесі свого впровадження клініцисти надають перевагу неінвазивним методам, які на сьогодні уже володіють більш високою точністю, не вимагаючи для свого проведення спеціальних умов [228].

Сутність будь-якого стану легше проявляється. Анестезіологічна допомога і оперативне втручання відбуваються при напрузі в процесі регуляції адаптації до нього, як навантажувальний вплив, цей період яскраво висвічує не тільки зміни вегетативного статусу, пов'язані з етапом операції, але і підкреслює особливості його прояву на фоні конкретних патологічних нозологічних форм захворювань. З огляду на механізми регуляції вегетативного статусу у категорії хворих з патологією щитоподібної залози, можна підібрати найбільш адекватну методіку ведення наркозу і тим самим значно поліпшити результати лікування [177, 190].

Важливо оцінити ступінь больового відчуття, адже від цього залежить тактика анестезіолога. На сьогоднішній час і багато шкал, які дозволяють об'єктивізувати таку суб'єктивну скаргу як біль. Прості шкали – це максимально спрощені системи оцінки болю. Їх плюс в тому, що саме тестування займає мало часу і обробити отриману інформацію просто і також швидко. Недоліком цих шкал є те, що за ними можна оцінити лише інтенсивність болю, без її інших складових в тому ж числі емоційної складової [175, 253].

Найчастіше застосовують візуальну аналогову шкалу (ВАШ) в науковому світі і практичній медицині як метод оцінки болю. Класичний вигляд лінійки довжиною 10 см з розташованими по різні боки від центру написами «ні болю» і «масимальна біль». При відсутності відсутність будь-яких розподілів, людина сама мусить ставити відмітку, що позначає, як далеко знаходиться її біль від максимальної, яку він відчуває. Лікар мусить виміряти відстань, на якій стоїть відмітка, та внести цю інформацію у відповідну документацію для порівняння результатів [166, 220].

Шкала полегшення болю (ШОБ) – це майже ідентична попередній, з тією лише різницею, що вона дозволяє оцінити, як полегшився біль після проведеного лікування: від «немає полегшення» до «повного полегшення» [261].

Ще один під вид шкали болю – це числова шкала болю (ЧШБ). Дуже схожа на візуальну аналогову шкалу, але в ній на лінійці є сантиметрові позначки. Таким чином, у людини є можливість вибрати цифру від 1 до 10, що позначає його больові відчуття. Ця шкала зрозуміліша для хворого. Перевагою цієї шкали є її безумовне зручність, а недоліком – досить великий відсоток завищення больових відчуттів, особливо при повторному тестуванні [253, 261].

Цікавою є шкала категорій болю (ШКБ), що також є 10-сантиметровою лінійкою, на якій через рівні проміжки нанесені словесні описи больових відчуттів: немає болю, слабка, помірна, сильна, максимальна біль. Ускладнює інтерпретацію результатів різне сприйняття болю різними людьми або навіть одним і тим же людиною в різний час [166, 226].

Складні шкали дозволяють оцінити не тільки інтенсивність больових відчуттів, але і їх характер, забарвлення, а також передбачити механізм їх виникнення [228].

Ще одна спроба оцінити біль в наукових дослідженнях – застосування великих кількостей різноманітних анкет, що пропонують порівняти

справжній біль, який турбує хвору з раніше пережитим. І хоча такі анкети дають цілком достовірну інформацію, що дозволяє об'єктивно оцінити стан людини, насправді, вони громіздкі і незручні, в результаті чого їх рідко застосовують на практиці. В еру розповсюдження інтернету, переходу життя on-line, пацієнти не дуже хочуть трати час на заповнення паперових носіїв. Дослідження інтенсивності і характеру болю стикаються з такою об'єктивною трудністю, як фактори, що впливають на больовий поріг. Страх, гнів, неспокій, смуток, втома та відсутність сну також впливають суб'єктивно відчуття та гостроту болі. На хронічну ж біль впливають культура людини, вміння переносити біль, рівень освіти та етнічні і расові особливості [42, 185, 221].

В практичній медицині існує думка, що для об'єктивності в оцінці інтенсивності болей потрібно спостерігати за такими симптомами, як тахікардія, підвищення артеріального тиску, розширення зіниць, почашення дихання, пітливість, блідість шкірних покривів. Але спостереження за вищеописаними симптомами теж сприймається лікарем анестезіологом суб'єктивно, що вносить свої похибки до оцінки [118, 142, 236].

Варто відмітити, що є багато факторів, які можуть проявлятися тими чи іншими симптомами і сприйматися як біль і «маскувати» симптоми, які супроводжують біль. Доведених критеріїв, які б оцінювали біль як феномен, на сьогоднішній день не існує. Але всі автори різних теорій мають спільне в тому, що основним субстратом є відчуття, які сприймаються людиною як біль, що ретранслюється у центральну нервову систему [34, 174].

Одним із напрямків сучасної анестезіології є пошук найбільш інформативного методу, який відображає глибину анестезії. Одним із таких методів може бути оцінка глибини наркозу за допомогою біспектрального індексу (BIS-моніторингу). Відомо, що надмірно глибока анестезія або, навпаки, інтра-наркозне пробудження не може не позначитися на якості

оперативного лікування в цілому, також існує думка про те, що ступінь анестезії залежить від рівня глибини наркозу [163, 187].

Отже, ступінь пригнічення ЦНС на сьогоднішній день можна об'єктивно визначити за допомогою BIS моніторингу. Біспектральний індекс (BIS) є одним з декількох технологій, що використовуються для контролю глибини анестезії. Титрування анестетика до певного біспектрального індексу під час загальної анестезії у дорослих і дітей дозволяє анестезіологу регулювати кількість анестетика до потреб пацієнта, що дозволить адаптовано до індивідуального рівня проводити седацію.. Найголовнішою перевагою використання монітора BIS є зниження частоти інтраопераційного включення свідомості під час анестезії, причому точні деталі алгоритму, який використовується для створення індексу BIS, не були розкриті компанією, що його розробила. Обстеження з метою оцінки біспектрального індекс є результатом поєднання комплексних параметрів електороенцефалографії частотної і області високого порядку спектральних підпараметрів. На BIS монітор виводиться єдине безрозмірне число, яке знаходиться в діапазоні від 0 (еквівалентно EEG мовчання) до 100. За рекомендаціями виробника значення BIS між 40 і 60 вказує на відповідний рівень загальної анестезії [69, 118, 190].

Кохранівський огляд в 2014 році дав оцінку чотирьох досліджень (7761 хворих), щодо використання клінічних ознак, прописаних як керівництво до введення в анестезію в стандартній практиці, які показали, що в переважній більшості анестезіологи демонстрували значне зниження обізнаності з роботою за допомогою BIS моніторингу. Американське товариство анестезіологів (ASA) заявило, що моніторинг церебральної функції має враховувати індивідуальні особливості пацієнтів [163, 217, 233].

За даними виробника, контроль за показниками монітору дає анестезіологу інформацію глибини знаходження пацієнта під наркозом. BIS монітор оцінює комплексний сигнал (ЕЕГ), який надходить від пацієнта,

проаналізує його, швидко обробляє процесор і видає певний результат. Коли пацієнт не спить, кора головного мозку дуже активна, і на ЕЕГ відображається активна діяльність. Під час сну або загального наркозу активність мозку знижується. Перехід від більш високочастотних сигналів до низькочастотних сигналів знаходиться в кореляції сигналів від різних ділянок кори, що є достатньо простим методом для проведення та оцінки результатів [162, 185, 193].

Ще одним сучасним методом оцінки вітальних функцій є спроба провести комп'ютерну обробку частоти варіабельності серцевого ритму. В сучасних наукових дослідженнях описується такий метод, як артеріальна осцилографія. Результати опису спектрального аналізу осцилограм дають можливість оцінити стан гемодинамічних процесів, регуляції і управління станом серцево-судинної системи, оцінюючи активність та взаємодію різних ланок нервової системи, рівень функціонування міо-кардіально-гемодинамічного гомеостазу, тонуусу та реактивності периферійних судин. Цей метод дає можливість проаналізувати активність нейрогуморальної регуляції і активність вазомоторного центру, який регулює судинний тонус, опосередковано можна оцінити ступінь седатії та аналгезії під час наркозу. Також методом артеріальної осцилографії можна вивчити ступінь адаптації організму до того чи іншого виду знеболення [10, 19, 62, 121].

Роль автономної нервової системи можна оцінити за часовим аналізом осцилограм, а також можна порівняти адаптаційні можливості системи кровообігу з реакцією периферійних судин у відповідь на компресію манжетою і фізичне навантаження та при цьому [14, 59, 142].

При вивченні впливів різноманітних факторів, таких як медикаментозна терапія, різних види фізичного навантаження різні види нозологій можуть застосовуватися вивчення вказаних методів [168, 184].

Отже, проблема контролю адекватності загальної анестезії була актуальна у всі часи, починаючи з моменту становлення анестезіології як

науки і до сьогодні. Особливої ваги набуває передопераційна оцінка вітальних функцій організму хворих з можливість передбачення реакції вегетативної нервової системи на знеболювання в умовах різних дисфункцій щитоподібної залози. Загальноприйняті методики оцінки впливу анестетиків на хворого, які базуються на вивченні параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, в певній ситуації можуть бути малоінформативними.

Особливо важливим є можливість неінвазивного контролю за станом вагітної в момент оперативного родорозродження, обумовлений впливом загальної анестезії не лише на функцію центральної нервової системи матері, але й плода. Відомо, що внутрішньоутробно плід дуже чутливий як до гіпоксії, так і до різних стресорних подразників. Методика BIS-моніторингу, яка заснована на отриманні і аналізі ЕЕГ-сигналів головного мозку пацієнта, виступає на даному етапі розвитку анестезіології ключем до розкриття цієї проблеми. На думку деяких авторів цієї методики, BIS є універсальним параметром, що відображає рівень седації ЦНС незалежно від того, яким анестетиком вона індукована [133, 148, 229, 241, 280].

Таким чином, запропонований спосіб часового аналізу дозволяє значно розширити інформаційні можливості процедури вимірювання артеріального тиску за допомогою електронного вимірювача артеріального тиску [118, 441].

Саме тому для роботи нами було обрано дану проблему. На нашу думку, об'єднання двох методів контролю (таких, як BIS моніторинг та запис і аналіз артеріальних осцилограм) можна використати для диференційованої оцінки вітальних функцій в момент оперативного родорозрішення, що дозволяє, враховувати за об'єктивними показники даних моніторингових приладів індивідуальні властивості організму та ступінь передопераційної тривожності, для оптимізації процесу знеболювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи із завдань, які були поставлені в дисертаційній роботі, сучасних уявлень про вплив гормонів щитоподібної залози на перебіг перопераційного стресу, особливості підготовки до операції, проведення знеболення та принципів попередження негативних впливів оперативного лікування на захворювання щитоподібної залози, нами вибрано відповідний комплекс лабораторних досліджень в клініці та експерименті. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 62 від 11 січня 2021 року).

2.1 Загальна характеристика експериментального дослідження

Експериментальна частина роботи присвячена вивченню стану редокс-системи, біохімічних показників крові та ендогенної інтоксикації у експериментальних тварин під впливом різних видів медикаментів для наркозу в експерименті на тлі гіпер- та еутиреозу.

Робота виконана на 60 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Дослідження виконане на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях з масою тіла (160 ± 5) г. Здобувачем дотримані основні положення GLP (1981 р.), правила проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986.р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наркозу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki “World Medical association declaration of Helsinki Ethical Principles for

Medical Research Involving Human Subject” (2001 р.), Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження від 14.03.2006 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.) Протокол дослідження затверджений комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 62 від 11.01.2021 р.). Щоденно проводили спостереження за загальним станом тварин в процесі досліду. Тварин виводили з експерименту, проводили забір крові та органів для біохімічних досліджень, які проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії, кафедри гістології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: I група – інтактна (10 щурів); II група тварини, яким був змодельований експериментальний гіпертиреоз (10 щурів); III – тварини, яким вводили тіопентал-натрію на тлі еутирозу (10 щурів); IV – тварини, які отримували тіопентал-натрію на тлі експериментального гіпертиреозу (10 щурів); V група – тварини, яким вводили дексмететомідин на тлі еутиреозу (10 щурів), VI група – тварини, яким вводили дексмететомідин на тлі експериментального гіпертиреозу (10 щурів) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Поділ тварин на групи

Група тварин	Кількість тварин	Вид знеболення
I група	10	Еутиреоз (ЕТ)
II група	10	Гіпертиреоз (ГТ)
III група	10	тіопентал натрію+ еутиреоз (ТН+ЕТ)
IV група	10	тіопентал натрію +гіпертиреоз (ТН+ГТ)
V група	10	дексмететомідин+ еутироз (ДМ+ЕТ)
VI група	10	дексмететомідин+ гіпертиреоз (ДМ+ГТ)

Гіпертиреоз моделювали шляхом інтрагастрального введення L-тироксину в 1 % розчині крохмалю у дозі 200 мкг/кг щоденно протягом 21-го дня [64]. Тіопентал натрію вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 20 мг/кг маси тіла щурів [101]. Дексмететомідину гідрохлорид вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 1 мкг/кг маси тіла експериментальних тварин [74,89].

Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму у тварин оцінювали за методом Р.М. Баєвського [10, 30], аналізуючи величину моди (M_o), амплітуди моди (A_{Mo}), варіаційного розкиду кардіоінтервалів (ΔX) та індексу напруги (IH). Для цього реєстрували 1000 кардіоінтервалів з використанням комп'ютерного комплексу «Кардіолаб» (Харків, Україна). При цьому були оцінені наступні показники: ΔX -варіаційний розмах показує рівень впливу парасимпатичної нервової системи (Значення цього показника у самців зі збільшенням вказує на посилення впливу блукаючого нерва на формування серцевого ритму, і навпаки зменшення показника вказує на послаблення впливу парасимпатичної нервової системи на серцевий ритм); M_o Мода- чим менший показник тим більший адренергічний вплив через гуморальний канал і навпаки (У самців розвиток кардіоміопатії проявилось посиленням адренергічних впливів на серце через гуморальний і нервовий канали, що свідчило про централізацію управління серцевим ритмом і підтверджувалося зменшенням M_o і збільшенням A_{Mo}); A_{Mo} , %– амплітуда моди яка відображує центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатоадреналові механізми. Стабільність A_{Mo} при одночасному збільшенні ΔX можна розцінювати як факт переважання холінергічних впливів над адренергічними IH - індекс напруги [9, 28, 109].

2.2 Загальна характеристика хворих

Клінічна частина роботи присвячена апробуванню розробленого та

запатентованого способу «Оцінка рівня больової чутливості методом артеріальної осцилографії», проведена оцінка ефективності його використання та розроблено комплексний алгоритм об'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седатії та перебігом післяопераційного періоду [118].

Обстеження хворих проводилося на базі пологових відділень Тернопільської комунальної міської лікарні № 2.

При виконанні роботи дотримані правила та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наркозу МОЗ України №281 від 1.11.2000 р. етичного кодексу ученого України (2009 р.). Протокол дослідження затверджений комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 62 від 11.01.2021 р.).

Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували «Історія пологів» (ф. 096/о), «передопераційний огляд анестезіологом та протокол загального знеболення» (ф. 003-3/о), досліджуваних пацієнтів та відповідні анкети хворих. Пацієнтки надавали інформовану згоду на участь в дослідженні. Всі породіллі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами та згідно із протоколами МОЗ (Наказ МОЗ України № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операцій і знеболення». К., 2012.; Наказ МОЗ України № 977 від 27.12.2011 р. «Клінічний протокол «Кесарів розтин». К., 2011. 47 с.)

Критеріями для включення пацієток у дослідження були покази до планового оперативного родорозрішення в терміні гестації 38-39 тижнів.

Критеріями виключення були: відмова пацієнтів від участі у дослідженні, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка хронічна екстрагенітальна патологія, преекламсія та екламсія вагітних, синдром затримки розвитку плода, передчасні пологи, багатоплідна вагітність.

Метод знеболювання визначався за бажанням жінки та відсутністю протипоказань. Класичними протипоказаннями до нейроаксіальних методів знеболення були: великі хірургічні втручання на спині в анамнезі; високий ступінь ожиріння і анатомічні особливості, що робили неможливою ідентифікацію топографічних орієнтирів, перенесені або наявні захворювання ЦНС.

2.3 Дизайн дослідження

У дослідження було включено 150 вагітних жінок, яким було проведено планове оперативне родорозрішення. Всі вагітні були розділені на групи в залежності від функціонального стану щитоподібної залози та виду знеболювання, яке було застосоване під час виконання родорозрішення кесарським розтином (табл. 2.2). До першої групи (СА) ввійшло 30 вагітних без патології щитоподібної залози, яким плановий кесарський розтин проводився під спінальною анестезією. Другу групу склало 30 пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (ТГТ) в I триместрі вагітності, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією (СА+ТГТ). До третьої групи ввійшло 30 пацієнтів без патології щитоподібної залози, оперативне втручання яким проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора (ЗА+BIS). До четвертої групи (ЗА+BIS+ТГТ) ввійшло 30 пацієнок пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (I триместрі вагітності), яким операція кесарського проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора. Контрольну групу (ЗА)

склало 30 жінок без патології ЩЗ, яким операція кесарського розтину проводилась під загальним наркозом з класичним методом контролю адекватності загальної анестезії (збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, сльозотечі та реакції на подразники).

Таблиця 2.2 – Характеристика груп обстежених пацієнтів

Групи	Вид знеболення	Скорочення
Контрольна група (n=30)	загальне знеболювання з класичним методом контролю +еутиреоз	(ЗА)
I група (n=30)	Спінальна анестезія+еутиреоз	(СА)
II група (n=30)	спінальна анестезія + транзиторий гестаційний тиреотоксикоз	(СА+ТГТ)
III група (n=30)	загальне знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора+еутиреоз	(ЗА+BIS)
IV група (n=30)	загальне знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора + транзиторий гестаційний тиреотоксикоз	(ЗА+BIS+ТГТ)

Діагноз транзиторийного гестаційного тиреотоксикозу був виставлений на основі консультації ендокринолога. В першому триместрі вагітності було проведено диференційну діагностику між транзиторийним гестаційним тиреотоксикозом, дифузним токсичним зобом та автоімунним тиреоїдитом. Відповідно до результатів гормональних обстежень (табл. 2.3) був виставлений діагноз – транзиторийний гестаційний тиреотоксикоз. У частини пацієнтів (31,6%) проводили корекцію гормональних порушень за допомогою тиростатика (тіамазол) до показників лабораторного еутиреозу, а

у другій частині пацієток (68,4%) лабораторний еутиреоз досягали завдяки застосуванню симптоматичної (інфузійної дезінтоксикаційної) терапії. Контроль гормонів щитоподібної залози проводився 1 раз в 4-6 тижнів або за необхідністю.

Таблиця 2.3 – Результати лабораторних показників в обстежених групах

Групи	Триместр	ТТГ, мМЕ/л	ТЗв, пг/мл	Т4в, нг/дл	АТ- ТПО, МО/л	АТ- рТТГ, МО/л
Еутиреоз	I (n=30)	1,86 ± 0,51	3,6 ± 0,3	0,93 ± 0,27	21,6 ± 3,9	0,41 ± 0,04
	III (n=30)	1,57 ± 0,45	3,2 ± 0,4	0,86 ± 0,18	15,9 ± 1,8	0,34 ± 0,02
ТГТ	I (n=30)	0,21 ± 0,08*	4,1 ± 0,3	2,65 ± 0,38*	12,6 ± 2,7	0,47 ± 0,02
	III (n=30)	0,43 ± 0,06#	3,8 ± 0,2	0,97 ± 0,24	11,9 ± 2,9	0,39 ± 0,03

Примітка. * – достовірність різниці між показниками у групах з еутиреозу та ТГТ (p<0,05); # – достовірність різниці між показниками у I та III триместрах (p<0,05).

У всіх пацієток було виключено такі інфекційні захворювання як вірусні гепатити, туберкульоз легень, сифіліс.

Аналізувалися листки знеболення (протоколи), обраховувалися кількості застосованих засобів для наркозу (тіопентал натрію, фентаніл, кетамін, сибазон).

Анкетування жінок проводилося до оперативного втручання, а породіль на першу добу після операції з метою визначення побічних реакції та оцінки больових відчуттів по візуально-аналоговій шкалі болю (ВАШ).

Для визначення інтенсивності суб'єктивних больових відчуттів використовувалося анкетування за допомогою візуально-аналогової шкали

болю (ВАШ), яка має вид лінійки довжиною 100 мм, де породіллі відмічали інтенсивність болю.

Середній артеріальний тиск (САТ) обчислювали за формулою

$$\text{САТ} = \text{АТдіаст.} + 1/3 \text{ АТ пульсового (мм рт.ст.)} \quad (2.1)$$

Порівняння стану новонародженої дитини проводили згідно оцінки по шкалі Апгар відразу після народження та через 5 хвилин.

2.4 Інструментальні методи дослідження

2.4.1 Методи об'єктивної оцінки глибини наркозу

Об'єктивізація контролю рівня глибини наркозу здійснювалася за допомогою приладу Aspect Medical A-2000 BIS XP Platform Bispectral Index Anesthesia Monitor DSC-XP (рис. 2.2).



Рисунок 2.1 – BIS монітор

Всім пацієнткам після отримання згоди на проведення даного дослідження перед премедикацією було накладено на лобну і скроневі ділянки голови одноразовий сенсор (рис. 2.3).



Рисунок 2.2 – Накладання одноразового електрода

Наступним етапом приєднували BIS-датчик до монітора. Вставляємо контакт датчика в роз'єм з урахуванням прорізи до клацання. Запускається автоматично перевірка функціонування та цілісності датчика. Після перевірки на екрані BIS монітору з'являється область значень (рис. 2.3) розташована в верхньому кутку екрану зліва. Представлена великими цифрами, які відображають поточне значення BIS індексу. Обов'язково перевіряв область повідомлень, що розташована під областю значень BIS, на предмет відсутності помилки та справності системи. В деяких випадках доводилося фіксувати лейкопластирем сенсорний датчик для покращення якості сигналу. Інформація про якість сигналу в режимі реального часу розташовується в правому верхньому куті екрану. Показник індексу якості сигналу EEG – SQI. Має шкалу від 0 до 100. Оптимальна якість сигналу досягається, коли смуга тягнеться до правого краю шкали (+). Показник електроміографії EMG контролює величину сигналів в частотному діапазоні 70-110 Гц, пов'язаних з м'язовою активністю низький рівень досягається

коли смуги не видно або близька до 0. Показник електроенцефалограми EEG представлений у вигляді кривої з частотою розгортки 25 мм / с, зі шкалою 25 мВ. Сигнал оброблений фільтром при потребі в меню можлива зміна установок всіх параметрів дисплея, а також відключення фільтра.



Рисунок 2.3 –Екран BIS монітора в робочому стані

Область графічного відображення даних (рис. 2.3). Під час перевірки датчика ця ділянка екрану використовується для інструкцій про поточний стан датчика. Під час основної роботи монітора в цій області представлений графік (тренд) значень BIS. Початок і кінець нового сеансу вимірювання відзначається вертикальною лінією. Монітор вважає сеанс закінченим, якщо DSC, PIC або датчик від'єднані більше 10 хв, або прилад був вимкнений і включений знову. Коли якість сигналу стає дуже низьким і показник BIS підрахувати неможливо, на графіку утворюється вертикальна біла смуга або пропуск. В меню установок можна вибрати інші типи надання даних.

В журналі показуються числові значення BIS за весь час вимірювань (до 400 годин), вони постійно доповнюються знову обчисленими показниками. У кожному рядку можна знайти максимальне і мінімальне

значення BIS, EMG, SR, SQI також за підсумками останньої хвилини вимірювання. В меню установок параметрів дисплея можна підібрати бажаний інтервал часу (1,5,15 або 60 хв). Інтервал в 1 хв рекомендується для отримання повної картини динаміки BIS в часі. Використання значень журналу BIS дуже зручно для проведення контролю глибини наркозу в динаміці.

Дослідженні зміни стану серцево-судинної системи в цілому та периферійних судин зокрема під час операції здійснювали шляхом використання електронного вимірювача артеріального тиску ВАТ41-2 (виробник «ІКС-ТЕХНО») (рис.2.5), здатного реєструвати значення тиску в манжеті в період зростання компресії та експортувати отримані значення для подальшого аналізу артеріальної осцилограми.

2.4.2 Інтраопераційний кардіомоніторинг

Інтраопераційний моніторинг пацієнтки здійснювався кардіомонітором Ютас ЮМ 300 – 10. Показники, які реєструє кардіомонітор – це артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, сатурація киснем артеріальної крові.

2.4.3 Артеріальна осцилографія

При інструментальному методі обстеження для порівняння та вивчення впливу спінальної анестезії і загального наркозу на стан вегетативної нервової системи, ступеня адаптації організму до певного виду знеболення. Виявлення залежності рівня аналгезії від методу оцінки глибини наркозу.

Артеріальна осцилографія спрямована на оцінку стану серцево-судинної системи і периферійних судин. З метою порівняння адаптаційних властивостей серцево-судинної системи за показниками периферійного кровообігу проводили вимірювання артеріального тиску з подальшим, записом та аналізом артеріальних осцилограм (методи часового, спектрального, морфологічного, фрактального аналізу). Для оцінки стану

адаптаційних резервів організму, визначення рівня взаємодії регуляторних механізмів та кореляційного портрету (для маркування навантажень та патологічних процесів) застосовували методи кореляційного та кластерного аналізу.

Дослідження зміни стану серцево-судинної системи в цілому та периферійних судин зокрема під впливом різних чинників здійснювали шляхом використання електронного вимірювача артеріального тиску ВАТ41-2 (рис. 2.5), здатного реєструвати значення тиску в манжеті в період зростання компресії та експортувати отримані значення для подальшого аналізу артеріальної осцилограми. Для морфологічного аналізу осцилограм використано наступні критерії: а) форма осцилограми (характеристика огинаючих, ритмічність пульсацій, рівномірність зростання та зниження амплітуди осциляцій в процесі збільшення компресії); б) наявність та кількість максимальних осциляцій з однаковою амплітудою; в) характер окремих осциляцій в різних фазах компресії (їх амплітуда, кути екстремумів, висхідна та низхідна частини); г) наявність, локалізація, величина дикротичної та додаткових хвиль на окремих осциляціях.



Рисунок 2.4 – Електронний вимірювач артеріального тиску ВАТ41-2

Вимірювання та запис артеріального тиску для подальшого аналізу артеріальних осцилограм проводився до знеболення та операції кесарського розтину – I етап, наступне вимірювання відбувалося 10 хвилин після початку знеболення (спінальної анестезії або внутрішньовенного наркозу з ШВЛ) – II етап, наступне вимірювання проводилося в кінці операції та відповідно знеболення (виключення спінальна анестезія) – III етап, останнє вимірювання проводилося після операції та знеболення коли пацієнтка знаходилася в ПІТ – IV етап.

Аналіз артеріальних осцилограм проводився по стандартних показниках. Морфологічний аналіз осцилограм включає в себе 8 критеріїв: 1) динаміка зростання та спадання амплітуди осциляцій; 2) наявність порушень ритмічності осциляцій; 3) наявність дрібних осциляцій на початку компресії; 4) кількість екстремальних осциляцій; 5) кількість максимальних за амплітудою осциляцій (у фазі максимальної компресії плеча під час діастолі); 6) форми верхніх екстремумів осциляцій на початку компресії, 7) динаміка зміни площі висхідної частини осциляцій, 8) динаміка зміни площі низхідної частини осциляцій. З цією метою проведено аналіз осцилограми з двох сторін від осі X та аналіз відношення тривалості висхідної частини осциляції (анакроти) до тривалості усєї хвилі. Оцінено характер порушення ритму серцевої діяльності (тривалість, частота і місце його появи), зміни тривалостей осциляцій окремо між її максимальними та мінімальними екстремумами. Крім цього, проведено аналіз та оцінка варіабельності тривалостей осциляцій за методами і показниками часового аналізу та варіаційної пульсометрії, прийнятих для оцінки електрокардіосигналів. З цією метою використані наступні показники: SDSD – стандартне відхилення різниць між сусідніми нормальними екстремумами (мс); NN50 – кількість послідовних інтервалів (окремо максимумів та

мінімумів), різниця між якими перевищує 50 мс; M_o (мода) – діапазон значень тривалості осциляцій, які зустрічаються найчастіше (с); AM_o (амплітуда моди) – число інтервалів, які відповідають значенню моди (%); BP (варіаційний розмах) – різниця максимальних і мінімальних значень тривалості інтервалів між сусідніми осциляціями (с); IBP (індекс вегетативного рівноваги), $IBP = AM_o / BP$ (у.о.); $ВПР$ (вегетативний показник ритму), $ВПР = 1 / M_o \times BP$ (у.о.); $ІН$ (індекс напруги регуляторних систем), $ІН = AM_o / (2 * BP * M_o)$ (у.о.); HRV -індекс – триангулярний індекс (у.о.); $RMSSD$ – квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними екстремумами (мс); $RR\ std$ – стандартне відхилення між екстремумами (мс).

2.5 Лабораторні методи дослідження

Рівень оксидативного стресу у щурів вивчали за вмістом у плазмі крові дієнових конюгат (ДК) за методом, описаним Колесової О.Е. [40] і ТБК-активних продуктів, як описано у роботі Стальная И.Д., Владимиров Ю.А. [12, 99]. Вивчали активність ферментів системи антиоксидантного захисту: супероксиддисмутази (СОД) за методом Чевари С.А. [111], каталази (Корольок М.А.) [43], глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази Круглікова Г.О. [51], церулоплазмін Колб В.С. [50], відновного глутатіону Тузеева А. Ю. [104].

Концентрацію фолієвої кислоти [52] та гомоцистеїну визначали в сироватці крові імуноферментним методом із застосуванням набору фірми «Axis-Shield» (Велика Британія). ТТГ визначали імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Диагностические системы».

Токсичність плазми крові оцінювали за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) Тогайбаев А.А. [103] та за вмістом середньо-молекулярних пептидів, а також їх низько- та високомолекулярних фракцій. Вміст молекул

середньої маси (МСМ) обчислювали з визначенням їх коефіцієнту ($K = \text{МСМ}_2 / \text{МСМ}_1$, де МСМ_2 – МСМ, визначені при $\lambda = 280$ нм; МСМ_1 – МСМ, визначені при $\lambda = 254$ нм) за методом Оськіна В.В., Чекаліна К.І. (1987) [20, 22].

Функціональний стан печінки оцінювали за результатами біохімічних маркерів гепатологічних синдромів: за активністю аланінтрансферази (АлАТ), аспартат-амінотрансферази (АсАТ) та вмістом білірубину. Концентрації АлАТ, АсАТ, лужної (ЛФ) та кислої фосфатаз (КФ), загального білка, креатиніну білірубину, глюкози оцінювали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора «Humalyser 200» і наборів фірми «Human» (Німеччина).

Гормональні обстеження щитоподібної залози проводили за допомогою Cobas 6000 (Roche diagnostics).

2.6 Статистична обробка отриманих результатів

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel за допомогою пакету «STATISTICA». Достовірність відміни пари середніх обчислювалась за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програм «Microsoft Excel 7.0».

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА
БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ, АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ
РЕДОКС-СИСТЕМИ ТА ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ,
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ НАРКОЗУ НА ТЛІ ГІПЕРТИРЕОЗУ В
ЕКСПЕРИМЕНТІ

З метою оцінки в експерименті впливу дії різних засобів для наркозу на особливості реакцій різних ланок гомеостазу організму тварин (інтегральних показників ендогенної інтоксикації, стану редокс-системи, біохімічних показників крові, ефективності функціонування факторів імунологічної резистентності, рівня гомоцистеїну) в умовах гіпер- та еутиреозу нами було проведено серії дослідів на експериментальних тваринах.

3.1 Варіабельність показників впливу вегетативної нервової системи на серцево-судинну систему експериментальних тварин на тлі еу- та гіпертиреозу під впливом різних препаратів для наркозу

Для оцінки основних показників життєдіяльності піддослідних тварин ми вибрали частоту дихання, частоту серцевих скорочень та час засипання на тлі еу- та гіпертиреозу.

Природньою реакцією на стрес любого генезу є посилення частоти серцевих скорочень та частоти дихання. При порівнянні ЧСС контрольної групи з еутиреозом та групи тварин із модельованим гіпертиреозом нами виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$). Так, в I групі тварин цей показник дорівнював (493 ± 16) уд/хв, тоді як в II групі – (609 ± 12) уд/хв, що вказує на негативний вплив надлишкового рівня тиреоїдних гормонів на функцію серцево-судинної системи в експериментальних тварин (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Частота серцевих скорочень у щурів в експерименті за дії різних засобів для наркозу ($M \pm m$), уд за хв

	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
На 1 хв	493 ± 16	609 ± 12*	445 ± 14	587 ± 18 *,**	439 ± 15	521 ± 15,**
На 5 хв	467 ± 14	601 ± 15*	438 ± 10	581 ± 14 *,**	448 ± 15	464 ± 13 *,#
На 10 хв	476 ± 12	598 ± 18*	448 ± 14	551 ± 18 *,**	451 ± 17	461 ± 18#
На 30 хв	481 ± 16	595 ± 17*	431 ± 17	532 ± 16 **	460 ± 18	475 ± 12#
На 60 хв	479 ± 18	611 ± 11*	457 ± 18	583 ± 14 *,**	451 ± 14	458 ± 16#
Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,05$) між тваринами групи контролю та дослідними групами; ** – різниця достовірна ($p < 0,05$) між III і IV та між V і VI групами; # – різниця достовірна ($p < 0,05$) між III і V та між IV і VI групами.						

У III та IV групах ми використовували тіопентал натрію, причому у III групі на тлі еутиреозу, а у IV групі на тлі гіпертиреозу. Аналізуючи показники ЧСС на 1 хвилині від моменту введення тіопенталу натрію виявлено достовірну різницю між показниками III та IV групи ($p < 0,05$), така ж тенденція зафіксована і для показників ЧЧС на 1 хвилині для тварин V та VI групи ($p < 0,05$). Так, у III групі на першій хвилині частота серцевих скорочень була (445 ± 14) уд/хв, тоді як в IV групі – (587 ± 12) уд/хв., ($p < 0,05$), тоді як між показниками III та V групи на тлі еутиреозу достовірної різниці не виявлено. Також різниці не виявлено і між тваринами IV та VI групи на тлі експериментального гіпертиреозу на першій хвилині дії як тіопенталу натрію, так і дексмететомідину ($p > 0,05$).

Застосування дексмететомідину у VI групі щурів на тлі гіпертиреозу достовірно нормалізує частоту серцевих скорочень ((з 521 ± 15) уд./хв до (464 ± 13) уд./хв), тоді як у IV групі цей показник залишається підвищеним і достовірно не змінюється під дією тіопенталу натрію ((587 ± 18) уд./хв. на 1-й хвилині і (581 ± 14) уд./хв. на 5 хвилині).

На 10 хв достовірне підвищення ЧСС спостерігалось лише у IV (551 ± 18), тоді як у всіх піддослідних групах частота серцевих скорочень досягала показників контрольної групи і не відрізнялась між собою. Але на 30-й хвилині у IV групі тварин цей показник знову зріс під дією тіопенталу натрію ((532 ± 16) уд./хв. і достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від показників у VI (475 ± 12) групи на тлі експериментального гіпертиреозу на 30-й хвилині під дією дексмететомідину, у яких частота серцевих скорочень залишалась сталою і достовірно не відрізнялась від контролю (481 ± 16) уд/хв. ($p > 0,05$).

Аналогічна тенденція спостерігалась і на 60 хв у тварин IV групі та VI групи, що свідчить про тривалість і пролонгованість позитивного впливу дексмететомідину на частоту серцевих скорочень тварин на тлі експериментального гіпертиреозу.

Вивчаючи кількість дихальних рухів у щурів в експерименті було виявлено, що в II групі тварин, які знаходились під токсичною дією тиреоїдних гормонів, частота дихання достовірно відрізнялась від групи тварин з еутиреозом ((81 ± 6) д/хв в першій групі та (110 ± 5) д/хв в другій групі ($p < 0,05$)) (табл. 3.2).

На 1 хвилині зберігалось почащення кількості дихальних рухів у групах тварин з гіпертиреозом на тлі застосування як тіопенталу так і дексмететомідину.

На 5 та 10 хвилинах достовірної різниці у кількості дихальних рухів у тварин IV та VI груп виявлено не було ($p > 0,05$), отже як тіопентал натрію так і дексмететомідин достатньо добре нормалізують кількість дихальних рухів у групі тварин з гіпертиреозом. Тоді як на 30 та 60 хвилинах реєструється

відновлення почашеного дихання у тварин IV та VI групах, що знаходились під дією тіопенталу натрію та дексмететомідину ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Частота дихання (уд/хв) у щурів в експерименті при дії різних засобів для наркозу на протязі 60 хв ($M \pm m$),

	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
На 1 хв	81 ± 6	110 ± 5*	78 ± 6	104 ± 7	83 ± 6	101 ± 5
На 5 хв	80 ± 7	105 ± 5*	71 ± 8	93 ± 8	81 ± 6	98 ± 8
На 10 хв	83 ± 5	107 ± 7*	62 ± 7	78 ± 7	82 ± 6	96 ± 7
На 30 хв	79 ± 7	106 ± 6*	68 ± 6	101 ± 5*	80 ± 8	99 ± 8
На 60 хв	82 ± 6	109 ± 7*	70 ± 6	104 ± 6*	81 ± 7	100 ± 7

Примітка. * – достовірність різниці між групою контролю та іншими групами; ** – різниця достовірна ($p < 0,05$) між III і IV та між V і VI групами; # – різниця достовірна ($p < 0,05$) між III і V та між IV і VI групами.

На 5, 10 і 30 хвилинах відмічалось зниження дихальних рухів в III групі тварин у порівнянні з контрольною групою, що, ймовірно, пов'язано з депресивною дією тіопенталу натрію на дихальний центр. На противагу показникам III групи, в V групі, де застосовувався дексмететомідин на тлі еутиреозу частота дихальних рухів відповідала контрольній групі.

Для оцінки реакції впливу парасимпатичної нервової системи на різний стан активності щитоподібної залози ми провели серії дослідів з вивчення кардіо-інтервалометрії у щурів та вивчили закономірні тенденції впливу різних засобів для наркозу на формування серцевого ритму, впливу на нього блукаючого нерва та реакції парасимпатичної нервової системи.

Аналізуючи результати дослідження (табл. 3.1.3), виявилось, що за умов нормальної функції щитовидної залози застосування досліджуваних препаратів для наркозу хоч і показувало тенденцію до активації

парасимпатичної ланки автономної нервової системи у тіопенталу (що узгоджується з літературними даними) та пригнічення у дексмедетомідину, проте не призвело до достовірних змін аналізованого показника варіаційного розмаху (ΔX) в нашому експерименті.

Таблиця 3.1.3 Результати варіаційної кардіо-інтервалометрії у щурів в експерименті ($M \pm m$)

	I (ЕТ)	II (ГТ)	III (ТН+ЕТ)	IV (ТН+ГТ)	V (ДМ+ЕТ)	VI (ДМ+ГТ)
ЧСС, уд./хв	493±16	609±12 *	445±14	587±12 *,**	439±15	521±10 **
ΔX , с варіаційни й розмах	0,0048± 0,0003	0,0032± 0,0002 *	0,0051± 0,0002	0,0038± 0,0002 **	0,0045± 0,0003	0,0036± 0,0003
Мо, с Мода	0,122± 0,004	0,098± 0,001 *	0,135± 0,004 *	0,102± 0,002 *,**	0,137± 0,004 *	0,115± 0,002 **
Амо, % – амплітуда моди	37,8±1,6	46,7±2,3 *	38,4±2,7	44,1±1,8	39,2±2,3	35,2±2,5
ІН, абс. ч	32307± 2141	75322± 3215 *	27886± 2518	57272± 2891 *,**	31870± 3152	44001± 2480 *,**
Примітка	*- $p < 0,05$ – достовірність різниці між першою групою та іншими групами ;** - $p < 0,05$ – достовірність різниці між групами III та IV і V та VI;					

Розвиток гіпертиреозу супроводжувався у контрольних (група II) та щурів, що отримували тіопентал (група IV) зниженням досліджуваної величини на 27,3 % ($p < 0,05$) та 25,5 % ($p < 0,05$) відповідно. У тварин, яким вводили дексмедетомідин (група VI) реакція була схожою (тенденція до зниження), проте достовірних змін показника ΔX не виявлено.

Такі патологічні стани, як шок, оперативне втручання, чи інші, які потребують наркотизації пацієнта, зазвичай, в своєму патогенезі включають стресорну реакцію у пацієнта. Оскільки активація парасимпатичної ланки

автономної нервової системи часто є лімітуючим фактором розвитку пошкодження за умов дії стресу, то очевидним є факт, що обмеження вагусної реакції на тлі гіпертиреозу, в тому числі при введенні тіопенталу, буде сприяти деструктивним процесам в органах і системах. Дексмедетомідин в нашому дослідженні показав як самостійно, так і на тлі гіперфункції щитовидної залози досить обнадійливий результат – він не обмежує можливих протекторних впливів з боку парасимпатичної нервової системи.

При аналізі величини моди (M_0) виявлено, що введення як тіопенталу натрію так і дексмедетомідину призвело до достовірного зростання показника на 10,7 % ($p < 0,05$) та 12,3 % ($p < 0,05$) відповідно, що вказувало на факт зменшення активації симпатичної ланки автономної нервової системи через гуморальний канал регуляції і що є беззаперечно позитивним фактором у обмеженні негативних впливів катехоламінів за умов дії стресу.

В умовах гіперфункції щитовидної залози показник моди досить серйозно зменшився у всіх досліджуваних групах – у контрольній групі (II) на 19,7 % ($p < 0,05$), у тварин, що отримували тіопентал натрію (IV) – на 24,4 % ($p < 0,05$) та на 16,1 % ($p < 0,05$) у групі щурів, яким вводили дексмедетомідин (VI). Такі результати відповідно свідчать про те, що активація симпатичної ланки автономної нервової системи присутня за умов гіпертиреозу, проте вона найменш виражена за умов застосування дексмедетомідину, що очевидно можна пов'язати з симпатолітичною активністю даного препарату. Крім того, якщо порівняти абсолютні значення показника моди цих тварин з групою інтактних (I), то виявилось, що вони достовірно не відрізняються, а отже рівень регуляції симпатичною ланкою вегетативної регуляції серцевим ритмом є за таких умов найоптимальнішим.

На тлі еутиреозу застосування тіопенталу натрію та дексмедетомідину не вплинуло на показник амплітуди моди, що одночасно із проаналізованими

попередньо змінами показника моди дозволяють стверджувати, що ці препарати реалізують свою дію на симпатичну ланку автономної нервової системи лише через гуморальні канали не впливаючи на центральні.

За умов гіпертиреозу показник амплітуди моди збільшився на 23,6 % ($p < 0,05$) у I групі, в той час, як у щурів, яким вводили тіопентал-натрію (IV група) аналізована величина хоч і проявляла тенденцію до зростання, проте зміни уже були недостовірні (порівняно з контролем). У VI групі тварин (при застосуванні дексмедетомідину) амплітуда моди також достовірно не відрізнялась від групи контролю і інтактних, при цьому на відміну від попереднього препарату спостерілась тенденція вже навіть до зниження аналізованої величини. Як показав аналіз амплітуди моди хоч і у тварин з нормальною функцією щитовидної залози застосовані препарати для наркозу практично не впливають через центральні канали на симпатичну ланку регуляції автономною нервовою системою, проте, за умов гіпертиреозу, цих ефектів достатньо, щоб знівелювати негативні ефекти великої кількості тиреоїдних гормонів (відсутність достовірної відмінності порівняно з контрольними щурами), а тенденція до зниження амплітуди моди за умов використання дексмедетомідину, може тільки підтвердити його м'яку симпатолітичну дію.

Для розуміння результуючого комплексного впливу досліджуваних наркозних засобів в умовах еу- та гіпертиреозу на регуляцію серцевої діяльності автономною нервовою системою було проведено аналіз показника індексу напруження регуляторних систем. Було виявлено, що сумарний вплив на парасимпатичну і симпатичну ланку за умов нормальної гормонпродукуючої функції щитовидної залози не виявив достовірних змін аналізованого показника. На противагу цьому найбільше превалювання адренергічних механізмів в регуляції ритму серця (централізація регуляції серцевої діяльності) спостерігалась у контрольних тварин з гіпертиреозом

(група II) (суттєве збільшення індексу напруження в 2,3 раза ($p < 0,001$)). Подібна ситуація була і у тварин з гіпертиреозом, що отримували тіопентал-натрію (група IV), – збільшення індексу напруження в 2,1 раза ($p < 0,001$). У щурів з гіперфункцією щитовидної залози VI групи (яким вводили дексмедитомідин) активація адренергічних механізмів порівняно з попередніми двома групами була найнижча – збільшення індексу напруження всього на 38,1 % ($p < 0,01$).

З огляду на такі порушення балансу між парасимпатичною та симпатичною ланками автономної нервової системи логічними і цілком закономірними є виявлені зміни частоти серцевих скорочень. У еутиреоїдних щурів відсутність сумарного порушення такого балансу (відсутність достовірних змін індексу напруження) не викликало достовірних змін частоти серцевих скорочень у відповідь на введення тіопенталу-натрію (група III) та дексмедитомідину (група V) (хоча слід відмітити, що у цих групах спостерігалась тенденція до зниження абсолютних значень аналізованої величини). Розвиток гіпертиреозу супроводжувався відповідно максимальним зростанням частоти серцевих скорочень (на 25,3 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем) – до рекордних абсолютних значень 609 ± 12 . Хоч і збільшення частоти серцевих скорочень у тварин з гіпертиреозом, що отримували тіопентал-натрію (група IV) становило 31,9 % ($p < 0,05$), проте абсолютні значення аналізованої величини були нижчі від контрольних щурів з гіпертиреозом (що очевидно пов'язано із вже згаданою тенденцією до зниження під впливом досліджуваних наркозних засобів). У групі тварин з гіперфункцією щитовидної залози при застосуванні дексмедитомідину (група VI) збільшення частоти серцевих скорочень було найменш виражене – 18,6 % ($p < 0,05$). Проте слід зазначити, що при цьому абсолютні значення достовірно не відрізнялись від повністю інтактних тварин, що можна трактувати, як найоптимальніші умови функціонування серця за досліджуваних умов.

Отже, високий рівень гормонів щитовидної залози суттєво порушує регуляцію автономною нервовою системою за застосування засобів для наркозу. Так тіопентал-натрію за умов гіпертиреозу послаблює ефекти блукаючого нерва та викликає посилення адренергічних впливів на серце через переважно гуморальні канали, що супроводжується досить високими абсолютними значеннями частоти серцевих скорочень і може становити небезпеку під час хірургічних маніпуляцій. Застосування сучасного засобу дексмететомідину не виявило впливу на парасимпатичну регуляцію в умовах гіпертиреозу, і завдяки симпатолітичним властивостям дозволило досягти оптимального рівня компенсації регуляції серцево-судинної діяльності за цих умов у щурів.

3.2 Біохімічні показники крові експериментальних тварин при експериментальному гіпертиреозі та використанні тіопенталу натрію та дексмететомідину

Функціональний стан печінки тварин оцінювали за такими показниками: активністю аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), кислої фосфатази (КФ), лужної фосфатази (ЛФ), та рівнів білірубіну, глюкози, загального білка (табл. 3.4).

Функціональну активність нирок оцінювали за рівнем креатиніну в крові тварин.

В результаті проведеного аналізу виявлені відхилення досліджуваних показників у групі тварин із модельованим патологічним процесом від аналогічних показників у інтактних тварин. Так, у групі інтактних тварин активність АлАТ становила $(54,81 \pm 1,70)$ Од/л, тоді як у II групі тварин, які отримували токсичну дозу L-тироксину, цей результат досягав рівня $(68,48 \pm 1,38)$ Од/л, ($p < 0,05$).

Застосування тіопенталу натрію на тлі еутирозу у III групі тварин

викликало несуттєву тенденцію до зростання активності АЛАТ ($57,89 \pm 1,57$) Од/л, порівняно з інтактною групою тварин ($p > 0,05$). Тоді як, аналізуючи результати IV групи, можна вважати, що при гіпертиреозі та застосуванні тіопенталу натрію активність АЛАТ зростав і становив – ($68,70 \pm 1,48$) Од/л, що порівняно з контрольною групою збільшилося на 25,34 % ($p < 0,05$). При застосуванні декаметомідину показники АЛАТ становили ($58,37 \pm 1,26$) Од/л на тлі еутиреозу (ДМ+ЕТ) та ($69,78 \pm 1,31$) Од/л, на тлі гіпертиреозу (ДМ+ГТ), ($p < 0,05$) відповідно у порівнянні з контрольною групою тварин.

Таблиця 3.4 – Біохімічні показники крові експериментальних тварин при експериментальному гіпертиреозі та використанні тіопенталу натрію і дексмететомідину ($M \pm m$), $n = 10$

Показники	Групи					
	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
АЛАТ, Од/л	$54,81 \pm 1,70$	$68,48 \pm 1,38^*$	$57,89 \pm 1,57$	$68,70 \pm 1,48^*$	$58,37 \pm 1,26$	$69,78 \pm 1,31^*$
АсАТ, Од/л	$52,02 \pm 0,53$	$66,18 \pm 1,20^*$	$58,42 \pm 0,99^*$	$58,24 \pm 1,40^*$	$51,39 \pm 0,54$	$62,98 \pm 0,71^*$
Кисла фос- фатаза, Од/л	$9,15 \pm 0,24$	$12,14 \pm 0,23^*$	$10,31 \pm 0,15^*$	$12,45 \pm 0,14^*$	$10,53 \pm 0,21^*$	$12,44 \pm 0,22^*$
Лужна фос- фатаза, Од/л	$158,97 \pm 1,54$	$169,21 \pm 2,30^*$	$162,27 \pm 1,79$	$169,74 \pm 2,18^*$	$166,06 \pm 1,83$	$177,76 \pm 2,19^*$
Загальний білок, г/л	$68,14 \pm 1,41$	$63,01 \pm 1,71$	$65,10 \pm 1,53$	$65,90 \pm 1,03$	$66,97 \pm 1,91$	$67,56 \pm 1,61$
Креатинін, мкмоль/л	$56,20 \pm 1,14$	$57,22 \pm 1,21$	$56,46 \pm 1,23$	$57,21 \pm 1,17$	$56,39 \pm 1,37$	$57,10 \pm 1,19$

Глюкоза, мкмоль/л	4,24 ± 0,14	5,09 ± 0,19*	4,54 ± 0,19	5,75 ± 0,23*	4,94 ± 0,37	5,02 ± 0,13
Білірубін, мкмоль/л	69,09 ± 0,98	71,27 ± 0,80	70,72 ± 0,61	72,78 ± 1,25	69,54 ± 1,20	71,57 ± 0,60
Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$).						

Активність АсАТ в інтактних тварин становив ($52,02 \pm 0,53$) Од/л, тоді як у групі з тиреотоксикозом цей показник зростав на 27 % і становив ($66,18 \pm 1,20$) Од/л ($p < 0,05$).

При еутирезі та введенні тіопенталу натрію (III група (ТН+ЕТ)) активність АсАТ суттєво не відрізнявся від показників I групи і становив ($58,42 \pm 0,99$) Од/л та при експериментальному гіпертиреозі та введенні тіопенталу натрію в IV групі (ТН+ГТ) цей показник зростав на 12 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин з еутиреозом. При застосуванні дексмететомідину у V групі тварин тлі еутиреозу ($51,39 \pm 0,54$) Од/л активність АсАТ суттєво не відрізнявся від показників I групи тварин контрольної групи ($p > 0,05$). У VI групі тварин на тлі гіпертиреозу активність аспартаттрансферази була ($62,98 \pm 0,71$) Од/л, що на 19 % вище як у контрольній групі ($p < 0,05$).

За умови застосування тіопенталу натрію та дексмететомідину суттєві зміни виявлено лише у значенні досліджуваних показників на тлі гіпертиреозу порівняно з аналогічними показниками у тварин на тлі еутиреозу. Збільшення активності АсАТ та АлАТ в крові щурів вказує на порушення цілісності плазматичних мембран клітин різних органів, у першу чергу печінки та розвитку синдрому цитолізу у експериментальних тварин. Отже, у тварин, на тлі експериментального гіпертиреозу виявлено метаболічні порушення, які достовірно значимо відрізнялися від показників активності трансаміназ на тлі еутиреозу.

Активність кислої фосфатази у II групі щурів з експериментальним гіпертиреозом зростала на 32 % порівняно з інтактною групою і становила $((12,14 \pm 0,23)$ Од/л) ($p < 0,05$).

Активність кислої фосфатази у групі щурів, яким вводили тіопентал на тлі гіпертиреозу (група ТН + ГТ) зростала на 36 % $((12,45 \pm 0,14)$ Од/л) ($p < 0,05$) та залишалась майже не змінена на тлі еутирозу $((10,31 \pm 0,15)$ Од/л) порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). При застосуванні дексметедомідину на тлі еутирозу (ДН+ ЕТ) активність кислої фосфатази практично не відрізнялась від групи інтактних тварин $((10,53 \pm 0,21)$ Од/л) та зростала на 36 % $((12,44 \pm 0,22)$ Од/л) ($p < 0,05$) на тлі гіпертиреозу (ДН+ГТ) відповідно.

Активність лужної фосфатази у II та IV групах тварин на тлі гіпертиреозу зростала незначно лише на 6 % проти I групи тварин на тлі еутирозу ($p < 0,05$). В III та V групах на тлі еутиреозу достовірної різниці з контролем не було ($p > 0,05$). Найбільш виражені відхилення лужної фосфатази порівняно з показниками інтактної групи відмічали у VI групі тварин з гіпертиреозом (ДМ+ЕТ) на 12 % відповідно у порівнянні з I групою тварин.

Досліджуючи концентрацію загального білка в експериментальних тварин, глюкози та білірубину достовірної різниці з групою контролю виявлено не було ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники концентрації креатиніну в сироватці крові експериментальних тварин достовірної різниці з контрольною групою не відмічалось ($p > 0,05$).

Описана динаміка біохімічних параметрів крові піддослідних тварин вказувала на те, що експериментальний гіпертиреоз негативно впливає на функціональну здатність клітин печінки та з'являлись прояви цитолітичного синдрому в експериментальних тварин, тіопентал натрію та дексметедомідину незначно посилювали цю дію. Негативного впливу на

фільтраційну здатність клітин нирок експериментальних тварин не було виявлено.

3.3 Рівень активності редокс-системи у різних групах щурів під впливом різних препаратів для наркозу на фоні гіпертиреозу в експерименті

Більшість патологічних процесів в організмі є універсальними. Одним із таких механізмів – про- та антиоксидантна система захисту. Особливість впливу гіперфункції щитоподібної залози на процеси вільно-радикального окиснення, утворення активних форм кисню, на процеси, які виконують численні регуляторні функції є не до кінця зрозумілими.

Нами було поставлене завдання з'ясувати особливості реакції редокс-системи дослідних тварин на дію різних засобів для наркозу за умов змодельованого гіпертиреозу.

Результати дослідження мембранотоксичної дії різних засобів для наркозу при експериментальному гіпертиреозі оцінювали за активністю ферментної антиоксидантної системи захисту та показників ліпопероксидації.

Аналіз отриманих результатів показав, що експериментальний гіпертиреоз значно активує процеси редокс-системи. Порівняно з еутиреозом, гіпертиреоз спричиняв зростання початкових продуктів періоксидного окиснення ліпідів (табл. 3.5). Концентрація дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові дослідних тварин зростала у II групі тварин з гіпертиреозом та становила ($2,21 \pm 0,05$) ум. од., що 1,8 раза вище показників контрольної групи ($p < 0,05$). Застосування тіопенталу за умови еутиреозу (третья група) призводить до незначного зростання ДК в 1,1 раза, відповідно ($1,34 \pm 0,08$) ум. од. ($p > 0,05$). У четвертій групі тварин при експериментальному гіпертиреозі та застосуванні тіопенталу натрію ці

показники досягають значення ($2,56 \pm 0,13$) ум. од., що відповідно в 1,6 раза перевищує показники інтактних тварин, ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 Стан редокс-системи у тварин з експериментальним гіпертиреозом за умови застосування різних препаратів для наркозу ($M \pm m$), $n=10$

Показник	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
МДА, мкмоль/л	$3,67 \pm 0,06$	$7,05 \pm 0,14^*$	$4,83 \pm 0,13^*$	$7,84 \pm 0,10^*$	$4,31 \pm 0,07^*$	$6,79 \pm 0,16^*$
ДК, ум. од./мл	$1,18 \pm 0,07$	$2,21 \pm 0,05^*$	$1,34 \pm 0,08$	$2,56 \pm 0,13^*$	$1,29 \pm 0,09$	$2,32 \pm 0,09^*$
Каталаза, мкат/л	$2,89 \pm 0,11$	$1,56 \pm 0,07^*$	$2,02 \pm 0,17^*$	$0,69 \pm 0,16^*$	$2,62 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,09^*$
СОД, ум. Од/	$2,97 \pm 0,19$	$2,05 \pm 0,06^*$	$2,54 \pm 0,10$	$1,78 \pm 0,09^*$	$2,59 \pm 0,08$	$2,14 \pm 0,08^*$
ГП, ммоль/л	$0,147 \pm 0,008$	$0,087 \pm 0,015$	$0,131 \pm 0,014$	$0,072 \pm 0,012^*$	$0,137 \pm 0,005$	$0,125 \pm 0,006$
ГР, ммоль/л	$0,091 \pm 0,006$	$0,064 \pm 0,007^*$	$0,087 \pm 0,006$	$0,062 \pm 0,008^*$	$0,088 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,007$
ВГ, ммоль/л	$2,95 \pm 0,15$	$1,87 \pm 0,01^*$	$2,46 \pm 0,13$	$1,73 \pm 0,18^*$	$2,61 \pm 0,23$	$1,85 \pm 0,11^*$
ЦП, мг/л	$20,97 \pm 0,51$	$13,58 \pm 0,58^*$	$17,10 \pm 0,45^*$	$11,14 \pm 0,82^*$	$18,93 \pm 0,75$	$13,45 \pm 0,96^*$
Примітка. * – величини, які статистично достовірні щодо аналогічних показників групи інтактних тварин ($p < 0,05$).						

За умови застосування дексмететимедину при еутиреозі (п'ята група) вміст ДК становив ($1,29 \pm 0,09$) ум. од. ($p > 0,05$). Концентрація ДК зростала в

1,9 раза в VI групі ($2,32 \pm 0,09$) ум. од. ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

Показники ТБК-активних продуктів зростали в 1,8–1,9 раза порівняно з групою інтактних тварин. Концентрація проміжного показника пероксидного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) при еутиреозі склала ($3,67 \pm 0,06$) мкмоль/л, а при експериментальному гіпертиреозі зростала до ($7,05 \pm 0,14$) мкмоль/л ($p < 0,05$).

При введенні тіопенталу натрію (третя група) та дексметимедину (п'ята група) у еутиреоїдних тварин концентрація ТБК-активних продуктів у сироватці крові тварин зростала. Зокрема, концентрація МДА у тварин третьої групи склала ($4,83 \pm 0,13$) мкмоль/л, що у 1,3 раза ($p < 0,05$) вище від норми, а у п'ятій групі тварин, яким використовували дексметимедин – ($4,31 \pm 0,07$) мкмоль/л, що у 1,2 раза вище порівняно з показниками у групі інтактних тварин ($p < 0,05$).

Гіпертиреоз супроводжується посиленням процесів вільнорадикального окиснення. Зафіксовано суттєве зростання активності МДА в групах із змодельованим гіпертиреозом при введенні тіопенталу натрію (четверта група) у 2,1 раза ($7,84 \pm 0,10$) мкмоль/л ($p < 0,05$) та 1,8 раза ($6,79 \pm 0,16$) мкмоль/л ($p < 0,05$) у групі з дексметимедином (шоста група) (див. табл. 3.5)

Дисбаланс у системі антиоксидантного захисту виникає за рахунок різкого виснаження її ферментної ланки для знешкодження пулу вільних радикалів, ініційованих експериментальним гіпертиреозом.

На першій лінії захисту від негативного впливу активних форм кисню основну роль відіграє супероксиддисмутаза (СОД). Відзначалося достовірне зниження активності СОД у 1,4 раза в другій групі тварин із змодельованим гіпертиреозом порівняно з показниками інтактних тварин ($p < 0,05$). При застосуванні тіопенталу натрію на тлі еутиреозу (третя група) та дексметимедину (п'ята група) відмічається незначне зниження

супероксиддисмутазної активності на 14 та 13 % порівняно з інтактними тваринами ($p > 0,05$). Більш вираженим (у 1,7 раза) було зниження ензимної активності на тлі гіпертиреозу в четвертій групі, де використовувався тіопентал натрію, та у 1,3 раза в шостій групі тварин, яким вводили дексметимедин ($p < 0,05$).

Як відомо, каталаза нейтралізує токсичний пероксид водню, який утворюється під дією СОД. Отримані нами результати експерименту показали, що в групі тварин із змодельованим гіпертиреозом (друга група), активність каталази достовірно знижувалась і складала відповідно ($1,56 \pm 0,07$) мкат/л відносно інтактних тварин (перша група) ($2,89 \pm 0,11$) мкат/л ($p < 0,05$). У третій групі тварин на тлі еутиреозу та уведення тіопенталу натрію та п'ятій групі (на тлі дексметимедину) відмічалось незначне зниження рівня каталази – в 1,4 раза ($2,02 \pm 0,17$) мкат/л та 1,1 раза ($2,62 \pm 0,05$) мкат/л відповідно ($p < 0,05$).

При застосуванні засобів для наркозу в групах тварин із гіпертиреозом відбулося суттєве зниження активності каталази у плазмі щурів ($p < 0,05$): в 4,1 рази у четвертій групі при введенні тіопенталу натрію та в 2,3 рази у шостій за умови введення дексметимедину.

Важливе значення у процесі захисту клітин від вільних радикалів відіграє глутатіонова система, яка складається з ферментів глутатіон-пероксидази та глутатіон-редуктази, а також відновленого глутатіону. При експериментальному гіпертиреозі (друга група) виникає виснаження системи антиоксидантного захисту. Так, концентрація відновленого глутатіону знизилася в 1,5 раза ($1,87 \pm 0,01$) ммоль/л ($p < 0,05$), глутатіон-пероксидази – у 1,7 раза ($0,087 \pm 0,015$) ммоль/(хв·кг), глутатіон-редуктази – в 1,4 раза ($0,064 \pm 0,007$) ммоль/(хв·кг) відносно групи здорових тварин.

На тлі еутиреозу в умовах проведення наркозу тіопенталом натрію (третя група) відбувається незначне зниження активності глутатіон-редуктази відповідно в 1,1 раза ($p > 0,05$). Рівень відновленого глутатіону в третій групі

знижувався в 1,2 раза. При порівнянні активності глутатіон-пероксидази та глутатіон-редуктази в п'ятій групі на тлі еутиреозу та застосовуванні дексметимедину відзначається незначне зниження активності (на 4 та 7 %) ($p > 0,05$) концентрація відновного глутатіону становила ($p > 0,05$) ммоль/л, що було нижче показників групи інтактних тварин на 12 % ($p > 0,05$).

Гіпертиреоз спричиняє зниження вмісту глутатіон-пероксидази в четвертій та шостій групах в 2,4 ($p < 0,05$) та 1,2 ($p > 0,05$) раза та зниження рівня глутатіон-редуктази – в 1,4 ($p < 0,05$) та 1,2 раза ($p > 0,05$) в четвертій та шостій групах відповідно. Концентрація відновного глутатіону в четвертій та шостій групах знижувався відповідно в 1,5 раза ($1,73 \pm 0,18$) ммоль/л та в 1,6 раза і становив ($1,85 \pm 0,11$) ммоль/л, що достовірно відрізнялось від групи інтактних тварин ($p < 0,05$).

При гіпертиреозі (друга група) активність церулоплазміну ($13,58 \pm 0,58$) мг/л знижується в 1,5 раза порівняно з показниками інтактних тварин ($20,97 \pm 0,26$) мг/л, ($p < 0,05$). На тлі еутиреозу та застосуванні тіопенталу натрію (третья група) та дексметимедин (п'ята) відмічається незначне зниження церулоплазміну в 1,2 та 1,1 раза порівняно з показниками інтактних тварин ($p > 0,05$). У групах із змодельованим гіпертиреозом та застосуванням тіопенталу натрію (четверта) та дексметимедину (шоста) відмічається зниження церулоплазміну в 1,9 та 1,7 раза порівняно з показниками інтактних тварин ($p < 0,05$).

Ці показники свідчать, що в умовах експериментального гіпертиреозу токсична дія засобів для наркозу проявляється більш виражено, порівняно з еутиреоїдними тваринами.

Отже, активація вільнорадикальних процесів при гіпертиреозі призводить до зростання рівня початкових та кінцевих продуктів ПОЛ, зриву фізіологічних компенсаторних процесів та значного виснаження активності ферментів антиоксидантної системи. Що є основою для рекомендацій застосування додаткової терапії у комплексній периопераційній підготовці на

тлі гіпертиреозу.

3.4 Рівень гомоцистеїну та фолієвої кислоти у тварин з експериментальним гіпертиреозом за умови застосування різних препаратів для наркозу

Дослідження токсичності дії різних засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу оцінювались за рівнем гомоцистеїну та фолієвої кислоти.

Аналіз отриманих результатів показав, що експериментальний гіпертиреоз достовірно змінює концентрацію фолієвої кислоти та гомоцистеїну в сироватці крові тварин. Показники фолієвої кислоти знижувались в 1,6 раза у порівнянні з групою контрольних тварин. Так, рівень фолієвої кислоти в контрольній групі становив $(16,74 \pm 0,13)$ ум. од проти $(10,64 \pm 0,15)$ ум. од. при гіпертиреозі у експериментальних тварин, $(p < 0,05)$. Значення гомоцистеїну були $(8,40 \pm 0,14)$ мкмоль/л при еутирозі та $(9,35 \pm 0,16)$ мкмоль/л – при експериментальному гіпертиреозі, $(p < 0,05)$ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Рівень гомоцистеїну, фолієвої кислоти, у тварин з експериментальним гіпертиреозом за умови застосування різних препаратів для наркозу ($M \pm m$), $n=10$

Показники	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$8,40 \pm$ 0,14	$9,35 \pm$ 0,16*	$10,31 \pm$ 0,16*	$13,95 \pm$ 0,17*	$8,96 \pm$ 0,18	$9,29 \pm$ 0,11*
Фолієва кислота, ум.од	$16,74 \pm$ 0,13	$10,64 \pm$ 0,15*	$14,67 \pm$ 0,26*	$9,07 \pm$ 0,16*	$16,20 \pm$ 0,21	$15,79 \pm$ 0,17*

Примітка. * – величини, які статистично достовірно від аналогічних показників у контрольній групі тварин ($p < 0,05$)

За умови введення тіопенталу натрію (III група) та дексмететомідину (V групи) проходить зростання рівня гомоцистеїну в сироватці крові тварин на тлі еутиреозу. Встановлено помірне зростання рівня гомоцистеїну ((10,31 ± 0,16) мкмоль/л) у 1,3 раза ($p < 0,05$) в III групі на тлі введення тіопенталу натрію та 1,1 раза ((8,96 ± 0,18) мкмоль/л) в V групі тварин з використанням дексмететомідину, у порівнянні з показниками у групі інтактних тварин відповідно, ($p > 0,05$). Зафіксоване суттєве зростання рівня гомоцистеїну в групах з змодельованим гіпертиреозом при введенні тіопенталу натрію (IV група) у 1,72 раза ((13,95 ± 0,17) мкмоль/л, ($p < 0,05$)) та лише у 1,15 раза ((9,29 ± 0,11) мкмоль/л, ($p > 0,05$)) в групі з дексмететомідином (VI група). Гіпертиреоз призводить до порушення процесів гомоцистеїнового обміну у щурів.

У порівнянні з еутиреозом гіпертиреоз викликав тенденцію до падіння рівня фолієвої кислоти (ФК). Концентрація ФК у сироватці крові досліджуваних тварин становила у I групі тварин (16,74 ± 0,13) ум.од та (10,64 ± 0,15) ум.од. у II групі тварин ($p < 0,05$). Застосування тіопенталу за умови еутиреозу (III група) приводила до зниження рівня фолієвої кислоти в 1,14 раза відповідно (14,67 ± 0,26) ум.од., ($p < 0,05$)). В IV групі тварин при експериментальному гіпертиреозі та застосуванні тіопенталу натрію ці показники досягають значення (9,07 ± 0,16) ум.од , що відповідно в 1,84 раза вище показників інтактних тварин, ($p < 0,05$). За умови застосування дексмететомідину при еутиреозі (V група) концентрація фолієвої кислоти становила (16,20 ± 0,21) ум.од. та (15,79 ± 0,17) ум.од., ($p < 0,05$), відповідно при гіпертиреозі (VI група), що засвідчує про ощадливу дію дексмететомідину на обмін фолатів при еутиреозі та гіпертиреозі.

Дисбаланс в системі фолатного обміну утворюється за рахунок різкої активації пулу вільних радикалів, ініційованих експериментальним гіпертиреозом.

Отже, отримані нами результати досліджень показали, що в

експерименті токсична дія засобів для наркозу проявляється в умовах гіпертиреозу більш виражено у порівнянні з еутиреозом.

Активація вільно-радикальних процесів веде до збільшення рівня початкових та кінцевих продуктів ПОЛ та зриву фізіологічних компенсаторних процесів та значних змін у процесах фолатного та гомоцистеїнового обміну, що є основою для рекомендацій застосування додаткової терапії в комплексній передопераційній підготовці на тлі гіпертиреозу.

Активація обмінних процесів щитоподібної залози впливає на універсальні системи захисту організму, що проявляється особливо яскраво в умовах операційного та периопераційного стресу порушенням фолатного та гомоцистеїнового обміну, що обумовлює підвищений ризик тромбоутворення, що є особливо небезпечним у післяопераційному періоді й обумовлює пошук засобів медикаментозної корекції порушеного гомеостазу.

3.5 Стан ендогенної інтоксикації у білих щурів за умов змодельованого гіпертиреозу та дії різних засобів для наркозу

Патологічна активація ендогенної інтоксикації організму розглядають як один із найбільш важливих критеріїв, що визначає тяжкість стану хворих та обумовлює необхідність призначення різних видів детоксикаційної терапії. Одним із способів діагностики ендогенної інтоксикації є дослідження проникності мембран еритроцитів.

Важливими маркерами ендогенного токсичного синдрому є визначення середньомолекулярних пептидів (МСМ1 та МСМ2). За умови гіпертиреозу в умовах експерименту спостерігається збільшення фракції МСМ з більшою молекулярною масою, що є продуктами деградації ферментів, нуклеотидів та структурних білків. У II групі тварин рівень МСМ1 зріс на 28 %, а МСМ2 – в

38 %, КМСМ – на 4 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин. Збільшення КМСМ у групі тварин з гіпертиреозом порівняно з показниками інтактних тварин, вказує на зростання ароматичних амінокислот у складі пептидних компонентів середньо-молекулярних пептидів (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Показники ендогенної інтоксикації у білих щурів за умов змодельованого гіпертиреозу та дії різних засобів для наркозу ($M \pm m$), $n=10$

Показники	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
ЕІ, %	48,39 ± 1,6	72,19 ± 0,61	57,45 ± 1,31*	91,15 ± 0,83*	49,59 ± 1,04*	75,18 ± 1,44
МСМ1, ум.од	0,40 ± 0,01	0,52 ± 0,01	0,49 ± 0,01*	0,81 ± 0,01*	0,45 ± 0,01*	0,53 ± 0,01
МСМ2	0,42 ± 0,01	0,57 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,78 ± 0,01*	0,48 ± 0,01*	0,57 ± 0,01
КМСМ	0,969 ± 0,002	1,012 ± 0,002	0,987 ± 0,009*	1,093 ± 0,029	0,978 ± 0,014	1,041 ± 0,019
Примітка. * – достовірність різниці між показниками I групи та показниками інших груп.						

За умови застосування тіопенталу натрію на тлі еутиреозу (III група) вміст МСМ1 зріс на 23 %, МСМ2 – на 28 % та КМСМ – на 2 % проти значного зростання МСМ1 на 103 %, МСМ2 – на 89 % та КМСМ 13 % ($p < 0,05$) при введенні тіопенталу натрію на тлі гіпертиреозу (IV група). При застосуванні дексметимедину на тлі еутиреозу (V група) показники МСМ1 зростали на 12 %, МСМ2 – на 14 % та КМСМ на 1 % проти зростання МСМ1 на 33 %, МСМ2 – на 41 % та КМСМ 7 % у групі тварин із дексметимедином на тлі гіпертиреозу (VI група), що наближало ці показники до групи тварин II групи ($p > 0,05$) (див. табл. 3.7.). Можна відміти,

що при застосуванні дексметимедину в V та VI показники ендогенної інтоксикації збільшувалися меншою мірою чим при використанні тіопенталу натрію в III та IV відповідно.

В умовах тиретоксикозної токсемії (II група) спостерігалось достовірне зростання на 49 % індексу ендогенної інтоксикації EI до $72,19 \pm 0,6$. У III групі де використовували тіопентал на тлі еутиреозу спостерігалось незначне підвищення EI на 1,2 раза, тоді як у IV групі тварин з гіпертиреозом відзначалося значне зростання даного показника на 1,9 раза ($91,15 \pm 1,04$), що достовірно ($p < 0,05$) перевищували показники I групи .

Таким чином, тривале підвищення коефіцієнту ендогенної інтоксикації при гіпертиреозі очевидно, зумовлює інтенсифікацію процесів пошкодження клітинних мембран в організмі тварин, накопичення в крові токсичних продуктів, що є наслідком негативної їх дії на мембранні стінки не тільки еритроцитів, але й інших клітин органів-мішеней. Токсична дія препаратів для знеболення поглиблює ці патологічні процеси і вимагає пошуку препаратів з протекторною дією.

Отже, за умов експериментального гіпертиреозу в організмі щурів встановлено зростання рівня ендогенної інтоксикації, на що вказує підвищення проникності еритроцитарних мембран та збільшення у крові рівня високомолекулярних фракцій молекул середньої маси.

Використання тіопенталу натрію та дексметимедин на тлі еутиреозу та гіпертиреозу супроводжується вираженими змінами в організмі експериментальних тварин, а саме: посиленням ендогенної інтоксикації, що поглиблює деструктивні зміни органів і систем експериментальних тварин.

В наших подальших дослідженнях ми плануємо вивчати активність апоптозу та некрозу, стан редокс-системи, ферментної та неферментативної ланок антиоксидантної системи за умов застосування різних препаратів для знеболення на тлі гіпертиреоїдної інтоксикації, а також розробити методи

патогенетично обґрунтованої корекції виявлених змін.

3.6 Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при дії різних засобів для наркозу за умов еутиреозу та експериментального гіпертиреозу

Більшість патологічних процесів в організмі є універсальними. На нашу думку було цікавим дослідження впливу гіпертиреозу на балансу факторів гуморальної ланки імунної системи піддослідних тварин на тлі застосування різних засобів для наркозу.

Дослідження впливу різних засобів для наркозу на імунологічну реактивність організму тварин за умов експериментального гіпертиреозу оцінювалась за станом показників гуморального імунітету (концентрації імуноглобулінів А, М, G та ЦК).

Так, концентрація імуноглобуліна А у II групі тварин становила ($2,26 \pm 0,14$) г/л, що у 1,5 раза перевищувало показники контрольної групи ($1,63 \pm 0,03$) г/л ($p < 0,05$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Показники гуморальної ланки імунітету за умов еутиреозу та експериментального гіпертиреозу та дією різних препаратів для наркозу ($M \pm m$)

Показники	I група (ЕТ)	II група (ГТ)	III група (ТН+ЕТ)	IV група (ТН+ГТ)	V група (ДМ+ЕТ)	VI група (ДМ+ГТ)
1	2	3	4	5	6	7
ЦК ум.од	$57,40 \pm 0,90$	$88,60 \pm 1,36^*$	$59,90 \pm 0,92$	$87,70 \pm 1,03^*$	$58,80 \pm 0,90$	$86,50 \pm 2,01^*$
Ig A г/л	$1,63 \pm 0,03$	$2,26 \pm 0,14^*$	$1,67 \pm 0,06$	$2,41 \pm 0,08^*$	$1,65 \pm 0,09$	$2,31 \pm 0,10^*$

Ig M г/л	0,55 ± 0,03	0,84 ± 0,03*	0,58 ± 0,02	0,79 ± 0,03*	0,59 ± 0,03	0,88 ± 0,02*
-------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7
Ig G г/л	2,57 ± 0,06	3,43 ± 0,10*	2,49 ± 0,09	3,45 ± 0,08*	2,51 ± 0,07	3,23 ± 0,14*
ІН-10 пг/мл	20,57 ± 0,38	24,92 ± 0,71	20,80 ± 0,58	26,14 ± 0,62*	21,19 ± 0,69	25,94 ± 0,36*
ІН-1β пг/мл	17,15 ± 0,29	24,13 ± 0,85*	16,84 ± 0,56	23,76 ± 0,68*	17,84 ± 0,50	25,01 ± 0,84*
ІН-4 пг/мл	12,96 ± 0,34	17,32 ± 0,46*	13,27 ± 0,45	16,95 ± 0,49*	12,85 ± 0,30	18,07 ± 0,58*
Примітка. * – достовірність різниці між показниками І групи та показниками інших груп.						

Рівень Ig A в III групі тварин з еутиреозом ($1,67 \pm 0,06$) при застосуванні тіопенталу незначно відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$),

Введення тіопенталу натрію на тлі гіпертиреозу (ТН+ГТ) показало збільшення рівня Ig A у 1,5 раза ($2,41 \pm 0,08$) г/л ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою. При використанні дексмететомідину у V групі тварин на тлі еутиреозу (ДМ+ЕТ) рівень Ig A не змінювався ($1,65 \pm 0,09$) г/л і наближався до показників контрольної групи, ($p > 0,05$), тоді як в VI групі тварин (ДМ+ГТ) це показник становив ($2,31 \pm 0,10$) г/л, що на 1,4 раза був вище показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів показав, що експериментальний гіпертиреоз достовірно змінює співвідношення імуноглобулінів у сироватці крові тварин. Показники Ig G та Ig M зростали в 1,3 та 1,5 разів відповідно у II групі тварин у порівнянні з групою контрольних тварин (I група). Так, рівень Ig G при еутирозі (I група) досягав значення ($2,57 \pm 0,06$) г/л та ($3,43 \pm 0,10$) г/л при гіпертиреозі у II групі експериментальних тварин, що

достовірно ($p < 0,05$) перевищувало показники групи контролю. Значення Ig M були $(0,55 \pm 0,03)$ г/л при еутирозі (I групи) та $(0,84 \pm 0,03)$ г/л – при експериментальному гіпертиреозі (II група), що в 1,5 раза перевищувало контроль ($p < 0,05$).

За умови введення тіопенталу натрію (III група) та дексмететомідину (V групи) не відбувається зростання рівня Ig G та Ig M в сироватці крові тварин на тлі еутиреозу, так рівень Ig G в III групі становив $(2,49 \pm 0,09)$ г/л на тлі введення тіопенталу натрію та $(2,51 \pm 0,07)$ г/л в V групі тварин з використанням дексмететомідину, порівняно з показниками у групі інтактних тварин відповідно, ($p > 0,05$). Гіпертиреоз призводить до порушення процесів обміну. Зафіксоване суттєве зростання рівня Ig G та Ig M в групах із змодельованим гіпертиреозом при введенні тіопенталу натрію (IV група) у 1,34 раза $(3,45 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,05$) та лише у 1,26 раза $(1,26 \pm 0,14)$ г/л ($p > 0,05$) в групі з дексмететомідином (VI група).

Рівень ЦК у групі тварин з експериментальним тиреотоксикозом (II група) $(88,60 \pm 1,36)$ ум.од. у 1,5 раза вище, ніж у групі тварин (I група) з еутиреозом $(57,40 \pm 0,90)$ ум.од. Вплив тіопенталу натрію на тварин III групи (еутиреоз+тіопентал натрію) $(59,90 \pm 0,92)$ ум.од. достовірно не відрізняються від показників I групи $(57,40 \pm 0,90)$ ум.од. ($p > 0,05$). При введенні тіопенталу натрію (IV група) на тлі гіпертиреозу призводить до зростання рівня ЦК в 1,53 раза $(87,70 \pm 1,03)$ ум.од. у порівнянні з еутиреозом (III група) $(59,90 \pm 0,92)$ ум.од. ($p > 0,05$). В V групі (ДМ+ЕТ) тварин на тлі еутиреозом з використанням дексмететомідину показники ЦК становив $(58,80 \pm 0,90)$ ум.од., що у порівнянні з показниками у групі інтактних тварин (I група), відповідно становив $(57,40 \pm 0,90)$ ум.од. ($p > 0,05$). У групі тварин VI групі тварин на тлі гіпертиреозу та введення дексмететомідину цей показник був достовірно вище $(86,50 \pm 2,01)$ ум.од. ($p < 0,05$). Аналогічні тенденції супроводжували зміни у рівнях інтерлейкіну 10, 4 та 1- β .

Отже, гуморальна ланка імунної системи достовірно реагує на тривале хронічне перенасичення організму тиреоїдними гормонами і цей вплив є сильнішим, ніж короткочасна дія засобів для наркозу. Достовірних відмінностей впливу тіопенталу натрію від дексмететомідину на імунний статус нами виявлено не було. Активація обмінних процесів щитоподібної залози впливає на універсальні системи захисту організму, що проявляється особливо яскраво в умовах операційного та періопераційного стресу порушенням у імунологічній реактивності, що обумовлює пошук засобів медикаментозної корекції порушеного гомеостазу.

Основні положення розділу висвітлені в наукових працях автора [46, 117, 122].

РОЗДІЛ 4

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ОПЕРАТИВНИХ ПОЛОГІВ І РЕГІОНАРНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ

4.1 Динаміка кількості загальних наркозів по відношенню до регіонарних методів знеболення оперативних пологів за 2007-2016 роки

Відповідно до мети та завдань дослідження джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували «Обмінні карти» (ф. 113/о) і «Індивідуальна карта вагітної та породіллі» (ф. 111/о), «Історія пологів» (ф. 096/о), «передопераційний огляд анестезіологом та протокол загального знеболення» (ф. 003-3/о), досліджуваних пацієнтів та відповідні анкети досліджуваних пацієток з фізіологічним перебігом термінових пологів, що народжували в період 2007-2016 років в перенитальному центрі Тернопільської міської лікарні №2.

Загальна кількість пологів за період 2007-2015 років зростала. В 2016 році кількість пологів знизилася.

На рис.4.1 показано динаміку кількості пологів відображає частку оперативних пологів від загальної кількості пологів. В 2007 році загальна кількість пологів становила 2530 з них 583 (23,04%) проведено шляхом кесарського розтину і 1947 (76,96 %) через природні пологові шляхи. У 2008 році загальна кількість пологів зросла на 89 (3,39 %) пологів порівняно з 2007 роком і становила 2619 з них оперативних родорозрішень було 516 (19,7 %) (рис. 4.1).

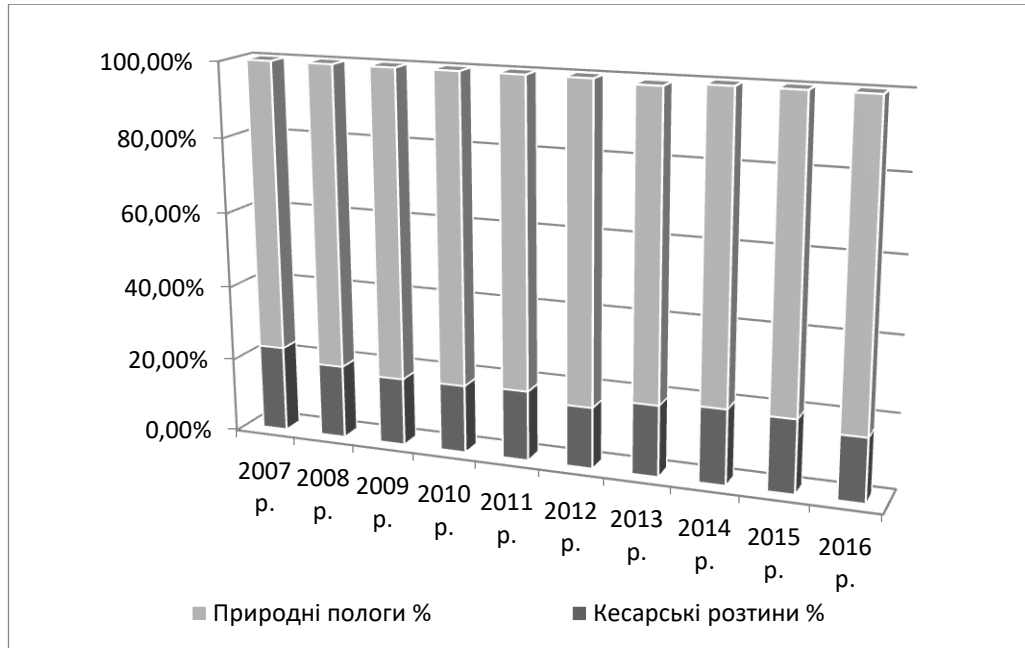


Рисунок 4.1 – Динаміка кесарських розтинів до загальної кількості пологів

В 2009 році загальна кількість пологів зросла на 184 (6,33 %) пологів порівняно з 2008 роком і становила 2903 з них оперативних родорозрішень було 527 (18,15 %). У 2010 році загальна кількість пологів зросла на 104 (3,45 %) пологів порівняно з 2009 роком і становила 3007 з них оперативних родорозрішень було 549 (18,25 %). Загальна кількість пологів у 2011 році становила 3003, що на 4 менше порівняно з 2010 роком з них оперативних родорозрішень було 563 (18,74 %). В 2012 році загальна кількість пологів зросла на становила 3314 з них 543 (16,38 %) проведено шляхом кесарського розтину і 2771 (83,62 %) через природні пологові шляхи. У 2013 році загальна кількість пологів зросла на 37 (1,1%) пологів порівняно з 2012 роком і становила 3351. Варто відзначити зростання кількості оперативних пологів в 2013 році до 636 (19,03 %) та відповідно зниження пологів через природні пологові шляхи до 2711 (80,07%) порівняно з 2012 роком. В 2014 році порівняно з 2013 роком відбулося статистично незначне підвищення абсолютних показників кількості пологів на 17 (0,26 %) і становило 3344. Також зросла кількість оперативних пологів табл.3.1 до 653 (20,12 %) порівняно з 2013 роком. Через природні пологові шляхи у 2014 році

відбулося 2671 (79,88 %) пологів. В 2015 році відбулося 3340 пологів, що на 4 (0,12 %) менше ніж в 2014 році. Кількість кесарських розтинів знизилася до 656 (19,64 %), а через природні пологові шляхи у 2015 році відбулося більше 2684 (80,36 %) пологів ніж в 2014 році. У 2016 році відбулося зменшення загальної кількості пологів порівняно з 2015 роком на 239 (7,7 %) і становило 3101. Також, знизилася кількість оперативних пологів до 546 (17,06 %), а через природні пологові шляхи відбулося 2555 (82,94%), що на 129 (4,15 %) менше ніж у 2015 році (табл. 4.1).

Кількість загального наркозу з інтубацією трахеї (рис.4.2) на операціях кесарського розтину в 2007 р. становила 583, регіонарних методів знеболення не було проведено. В 2008 році кількість згального наркозу з інтубацією трахеї на операціях кесарського розтину становила 516, а спінальних анестезій і епідуральних не проводилося. У 2009 році кількість згального наркозу з ШВЛ становила 527, та вперше проведено епідуральну анестезію 2 породіллям. В 2010 році кількість згального наркозу з інтубацією трахеї становила 561, а епідуральних анестезій 12 (0,75%). У 2011 році було проведено 563 внутрішньовених наркози з ШВЛ на операціях кесарського розтину, а епідуральних анестезій 4 (0,52%), спінальна анестезія 1(0,13%) (табл. 4.2).

Кількість згального наркозу з інтубацією трахеї на операціях кесарського розтину в 2012 р. становила 539 (99,26 %), спінальних анестезій 1 (0,24 %), епідуральних 3 (0,75%). В 2013 році кількість згального наркозу інтубацією трахеї зросла на 79 (12,42 %) порівняно з 2012 роком і становила 618 (99,26 %). Спінальних анестезій було 4 (0,62 %), епідуральних 14 (2,19%). Тобто, в 2013 році частка регіонарних методів серед всіх видів знеболення при операції кесарського розтину зросла на 14 (0,22 %) порівняно із 2012 роком (4). У 2014 році кількість внутрішньовених наркозів з інтубацією трахеї табл.3.2 знизилася на 128 (19,06 %) порівняно з 2013 роком і становила 490 (75,03 %).

Таблиця 4.1 – Кількість пологів та кесарських розтинів за рік за 2007-2016 роки

Показник	Рік									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Загальна кількість пологів	2530	2619	2903	3007	3003	3314	3351	3344	3340	3101
Кількість кесарських розтинів	583 (23,04 %)	516 (19,7%)	527 (18,2%)	549 (18,25 %)	563 (18,74 %)	543 (16,38 %)	636 (19,03 %)	653 (20,12 %)	656 (19,64 %)	546 (17,06 %)
Пологи через природні пологові шляхи	1947 (76,96 %)	2103 (80,3 %)	2376 (81,85 %)	2458 (81,75 %)	2440 (81,26 %)	2771 (83,62 %)	2711 (80,07 %)	2651 (79,88 %)	2684 (80,36 %)	2555 (82,94 %)

Таблиця 4.2 – Статистичні дані по знеболенню кесарських розтинів з 2007-2016 р.

Вид знеболення	Роки									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Загальний наркоз	581	516	527	549	563	539	618	490	406	256
Спінальна анестезія	-	-	-	-	1	1	4	129	198	242
Епідуральна анестезія	-	-	12	119	116	3	14	34	52	47

Частина регіонарних методів знеболення у 2014 році відповідно зросла на 145 (22,2 %) порівняно з 2013 роком (18), серед них спинномозкова анестезія 129 (19,75 %), епідуральна анестезія 34 (5,2 %). У 2015 знизилася кількість загальних наркозів на 84 (12,8 %) порівняно з 2014 роком і становила 406 (61,89 %). Відповідно зросла кількість регіонарних методів знеболення на 87 (13,26 %) порівняно з 2014 роком (163) і становила 250 (38,1 %). Спінальних анестезій в 2015 році було проведено 198 (30,18 %), епідуральних анестезій 52 (7,9%). У 2016 році кількість загальних наркозів знизилася на 150 (27,47 %) порівняно з 2015 роком і становила 256 (46,88 %). Частина регіонарних методів знеболення у 2016 році відповідно зросла на 39 (7,14 %) порівняно з 2015 роком, серед них спинномозкова анестезія 242 (44,32 %), епідуральна анестезія 47 (8,6 %) (рис. 4.3).

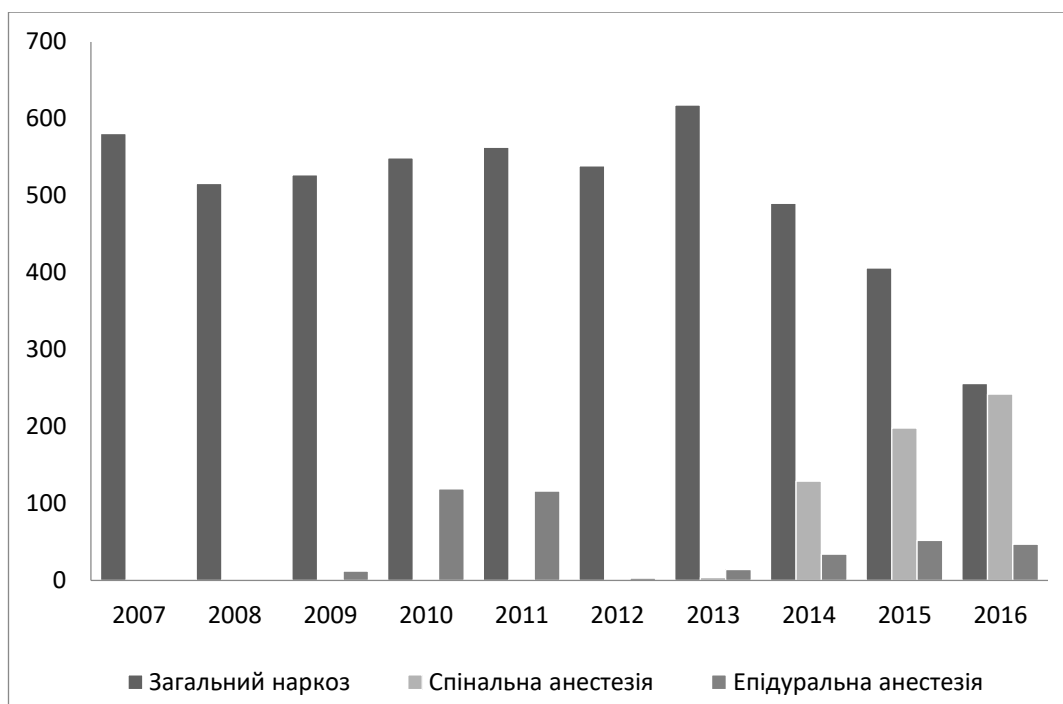


Рисунок 4.3 – Динаміка знеболення кесарських розтинів різними видами анестезії

Аналізуючи знеболення пологів через природні пологові шляхи (табл. 4.3) відмічаємо два основних методи: внутрішньовенне введення

опіоїдів та епідуральна анестезія. У 2007 році знеболення пологів відбувалося тільки методом внутрішньовенного введення опіоїдів 273 пологів (10,79 %).

Табл.4.3-Статистичні дані знеболення пологів через природні пологові шляхи

Вид знеболення	Роки									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Знеболення опіоїдними анальгетиками	276	184	47	52	54	-	-	-	-	-
Епідуральна анестезія	-	-	12	119	116	137	198	235	106	108

В 2008 році зменшилася кількість знеболення пологів до 184 (7,02 %) методом внутрішньовенного введення наркотичних анальгетиків. У 2009 році вперше було використано епідуральну анестезію у 12 (0,41 %) пацієнтів для знеболення пологів через природні пологові шляхи, а кількість внутрішньовенного введення опіоїдів знизилася порівняно з 2008 роком і становила 47 (1,61 %). В 2010 році було зафіксовано збільшення кількості епідуральних анестезій до 119 (3,95 %) і внутрішньовенних анестезій природніх пологів 52 (1,72 %) порівняно з 2009 роком. У 2011 році відбулося зменшення епідуральних анестезій 116 (3,86 %) і незначне збільшення внутрішньовенних анестезій 54 (1,79 %) порівняно з 2010 роком, а також вперше було виконано 3 субарахноїдальних анестезій. В 2012 році знеболення пологів проводилося тільки методом епідуральної анестезії 137 (4,13 %). У 2013 році зростає кількість знеболення пологів методом епідуральної анестезії до 198 (5,9 %) порівняно з 2012 роком. Найвищий показник кількості епідуральних анестезій при фізіологічних пологах за

період з 2007-2016 роки спостерігався в 2014 році і становив 235 (7,02 %) ЕА. В 2015 році відбулося значне зниження епідуральних анестезій до показника 106 (3,17 %) порівняно з 2014 роком. У 2016 році показник кількості епідуральних анестезій при пологах майже не змінився і склав 108 (3,48 %) порівняно з 2015 роком.

Отже, застосування регіонарних методів знеболення може бути перспективним методом знеболення як при природніх пологах так і при оперативному родорозрішенні.

За десять проаналізованих років відсоток кесарських розтинів коливався від 23 % у 2007 до 17 % у 2016 році. Знеболення кесарських розтинів із застосуванням спінальної анестезії виросло до 38,50 % у 2016 році і було найвищим показником за останні роки; частка загального наркозу з використання ШВЛ під час операцій кесарського розтину знизилась в 1,6 рази (з 97,08% до 61,45 %), частка регіонарного знеболення зросла в 13,2 рази (з 2,92% до 38,50 %), а регіональні знеболення в пологах складають на сьогодні 52,4% пологів.

4.2 Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

У дослідження було включено 150 вагітних жінок, яким було проведено планове оперативне родорозрішення. Всі вагітні були розділені на групи в залежності від функціонального стану щитоподібної залози та виду знеболювання, яке було застосоване під час виконання родорозрішення кесарським розтином. До першої групи (СА) увійшло 30 вагітних без патології щитоподібної залози, яким плановий кесарський розтин проводився під спінальною анестезією. Другу групу склало 30 пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (ТГТ) в I триместрі вагітності, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією (СА+ТГТ). До третьої групи увійшло 30 пацієнтів без патології щитоподібної залози,

оперативне втручання яким проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора (ЗА+BIS). До четвертої групи (ЗА+BIS+ТГТ) ввійшло 30 пацієток пацієток з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (І триместрі вагітності), яким операція кесарського проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора. Контрольну групу (ЗА) склало 30 жінок без патології ЩЗ, яким операція кесарського розтину проводилась під загальним наркозом з класичним методом контролю адекватності загальної анестезії (збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, сльозотечі та реакції на подразники) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Дизайн дослідження – групи хворих

Групи	Вид знеболення	Скорочення
Контрольна група (n=30)	Загальне знеболювання з класичним методом контролю	(ЗА)
І група (n=30)	Спінальна анестезія	(СА)
ІІ група (n=30)	Спінальна анестезія + дисфункція щитоподібної залози	(СА+ТГТ)
ІІІ група (n=30)	Загальне знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора	(ЗА+BIS)
ІV група (n=30)	Дисфункція щитоподібної залози + загальне знеболення з контролем рівня глибини наркозу за допомогою (BIS) монітора	(ЗА+BIS+ТГТ)

В обстеження ввійшли вагітні, яким в першому триместрі вагітності був виставлений діагноз транзиторного гестаційного тиреотоксикозу на основі консультації ендокринолога та відповідних специфічних обстежень

гормонального фону у цих вагітних (ТТГ, Т3 вільний, Т4 вільний, антитіла до тиреопероксидази та антитіла до рецепторів ТТГ). У першому триместрі вагітності було проведено диференційну діагностику між транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, дифузним токсичним зобом та автоімунним тиреоїдитом, які дають подібну клінічну симптоматику і лише лабораторно можуть мати відмінності. Відповідно до результатів гормональних обстежень (табл. 4.5) був виставлений діагноз – транзиторний гестаційний тиреотоксикоз.

Таблиця 4.5 – Результати лабораторних показників в обстежених групах

Групи	Триместр	ТТГ, мМЕ/л	Т3в, пг/мл	Т4в, нг/дл	АТ-ТПО, МО/л	АТ-рТТГ, МО/л
Еутиреоз	I (n=30)	1,86 ± 0,51	3,6 ± 0,3	0,93 ± 0,27	21,6 ± 3,9	0,41 ± 0,04
	III (n=30)	1,57 ± 0,45	3,2 ± 0,4	0,86 ± 0,18	15,9 ± 1,8	0,34 ± 0,02
ТГТ	I (n=30)	0,21 ± 0,08*	4,1 ± 0,3	2,65 ± 0,38*	12,6 ± 2,7	0,47 ± 0,02
	III (n=30)	0,43 ± 0,06#	3,8 ± 0,2	0,97 ± 0,24	11,9 ± 2,9	0,39 ± 0,03

Примітка. * – достовірність різниці між показниками у групах з еутиреозу та ТГТ (p<0,05); # – достовірність різниці між показниками у I та III триместрах(p<0,05).

Усім вагітним (100 %) з підозрою на транзиторний гестаційний тиреотоксикоз був виставлений попередній діагноз – ранній гестоз вагітних. У 19 (31,6 %) патологічний стан супроводжувався тошнотою і блювотою до 10 разів на добу, а у 41 (68,4 %) – тошнота і блювання турбували до 5 разів на добу, що було приводом до госпіталізації у стаціонар та додаткового обстеження.

Аналізуючи дані таблиці 4.5, можна прийти до висновку, що у групі пацієнтів із транзиторним гестаційним тиреотоксикозом у першому триместрі

вагітності рівень ТТГ був в середньому – $(0,21 \pm 0,08)$ мМЕ/л проти $(1,86 \pm 0,51)$ мМЕ/л у вагітних контрольної групи (еутиреоз), ($p < 0,05$). У цій групі пацієнтів реєструвався підвищений рівень вільного Т4 – $(2,65 \pm 0,38)$ нг/дл, який достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від групи здорових вагітних $(0,93 \pm 0,27)$ нг/дл.

Щодо інших обстежень, то в рівнях Т3 вільний, антитіла до тиреопероксидази та рецепторів ТТГ відмінностей не було знайдено ($p > 0,05$).

У частини пацієнтів (31,6 %) проводили корекцію гормональних порушень за допомогою тиростатика (тіамазол) до показників лабораторного еутиреозу, а у другій частині пацієток (68,4 %) лабораторний еутиреоз досягали завдяки застосуванню симптоматичної (інфузійної дезінтоксикаційної) терапії. Контроль гормонів щитоподібної залози проводився 1 раз в 4-6 тижнів або за необхідністю. При визначенні рівня гормонів щитоподібної залози в третьому триместрі вагітності, які представлені в таблиці 4.5, достовірних відмінностей між показниками вагітних контрольної групи та дослідної виявлено не було ($p > 0,05$).

Обстежені були у віці від 22 до 30 років, масою тіла (65 ± 10) кг. Середній вік пацієток в дослідній групі становив $24,94 \pm 0,594$ роки, а в контрольній $(25,26 \pm 0,622)$ років ($p > 0,05$). За статурою тіла з нормостенічною тілобудовою було 78,34 % пацієток, гіперстенічною – 12,40 % та гіпостенічною – 9,26 %. Середня маса тіла становила $(72,52 \pm 1,966)$ кг в дослідній групі, $(68,06 \pm 1,608)$ кг в контрольній групі ($p > 0,05$). Середній зріст пацієток був $(162,2 \pm 1,546)$ см дослідній групі та $(167,5 \pm 1,475)$ см в контрольній групі. Перебіг операції без внутрішньоопераційних ускладнень з боку матері та дитини з тривалістю в середньому (60 ± 12) хв. Середній час оперативного втручання в дослідній групі $(59,1 \pm 1,516)$ хв, та $(65,29 \pm 1,467)$ хв у контрольній групі.

Серед обстежуваних хворих були 95,3 % міськими жителями, що пояснюється статусом лікувального закладу, де проводилось дослідження.

Вивчаючи дані щодо соціального статусу пацієнок, було виявлено, що серед обстежених жінок – 55,12 % працюють, 9,88 % навчаються, 35,0 % є домогосподарками.

Порушення менструальної функції у жінок до вагітності зустрічалося у 39,12 % пацієнок та проявлялись переважно альгоменореєю у 31,12 % жінок, дисменореєю у 6,15 %, гіперменореєю у 1,37 %. Медичні аборти було зареєстровано у 5,3 % хворих

Загальний аналіз крові еритроцити в дослідній групі були $(4,35 \pm 0,41) \times 10^{12}$, а в контрольній групі $(4,27 \pm 0,32) \times 10^{12}$. Рівень гемоглобіну всередньому становив в дослідній групі були $(124,35 \pm 15,01)$ г/л, а в контрольній групі $(125,12 \pm 14,11)$ г/л. Отже, аналізуючи отримані показники, можна зробити висновки про відсутність анемії у пацієнок перед кесарським розтином. Середній рівень лейкоцитів дослідній групі становив $(6,35 \pm 2,41) \times 10^9$, а в контрольній – $(6,51 \pm 2,16) \times 10^9$. середній показник паличкоядерних нейтрофілів – $(1,2 \pm 0,4)$ %, а сегментноядерних – $(52,05 \pm 11)$ % (в дослідній групі). Контрольній групі кількість паличкоядерних нейтрофілів була $(1,1 \pm 0,7)$ %, а сегментноядерних – $(54,12 \pm 12)$ %. Середня кількість еозинофілів у контрольній групі була $(2,4 \pm 1,9)$ %, а в дослідній групі – $(2,8 \pm 1,3)$ %. Базофіли у середній кількості в дослідній групі були $(0,7 \pm 0,2)$ %, а у контрольній групі – $(0,6 \pm 0,3)$ %. Моноцити у середній кількості в дослідній групі складали – $(7,45 \pm 2,25)$ %, а у контрольній групі – $(7,68 \pm 3,3)$ %. Лімфоцити в середньому у дослідній групі були $(25,51 \pm 8,41)$ %, а в контрольній групі – $(7,81 \pm 7,58)$ %. Тромбоцити у середній кількості в дослідній групі становили – $(240,35 \pm 35,41) \times 10^9$, а у контрольній групі – $(250,35 \pm 29,41) \times 10^9$. Швидкість осідання еритроцитів в середньому в дослідній групі становила – $(12,45 \pm 4,25)$ мм, а у контрольній групі – $(14,68 \pm 2,3)$ мм. Отже, всі показники загального аналізу крові жінки обох груп в межах норми.

Аналізуючи показники загального аналізу сечі можна відмітити, що у 3 жінок контрольної і 4 дослідної групи відзначалася протеїнурія в межах $(0,43 \pm 0,24)$ ммоль / л. Всі інші показники загального аналізу сечі були в межах норми.

Нами було проведено дослідження показників біохімічного аналізу крові. Рівень глюкози в середньому у дослідній групі становив – $(4,35 \pm 1,5)$ ммоль/л, а у контрольній групі – $(4,65 \pm 0,73)$ ммоль/л. Серед жінок не було хворих на цукровий діабет. Сечовина у дослідній групі в середньому становила $(5,51 \pm 1,25)$ ммоль/л, а у контрольній групі – $(4,89 \pm 1,83)$ ммоль/л. Креатинін в середній кількості у дослідній групі – $(75 \pm 21,5)$ мкмоль/л, а у контрольній групі – $(68 \pm 25,83)$ мкмоль/л. Тобто, нирки функціонували однаково добре в породілль двох груп. Загальний білірубін в середній кількості у дослідній групі – $(14,5 \pm 4,67)$ мкмоль/л, а у контрольній групі – $(15,68 \pm 3,83)$ мкмоль/л. Аланінамінотрансфераза (АЛТ) в середній кількості у дослідній групі – $(25,5 \pm 2,71)$ од/л, а у контрольній групі – $(26,8 \pm 3,83)$ од/л. Аспартатамінотрансфераза (АСТ) у середньому в дослідній групі – $(21,26 \pm 5,19)$ од/л, а в контрольній групі – $(21,75 \pm 6,21)$ од/л. Отже, згідно вищеописаних даних біохімічного аналізу крові печінка функціонувала однаково добре у всіх жінок двох груп. Альфа-амілаза у середньому в дослідній групі – $(61,26 \pm 35,19)$ од/л, а в контрольній групі – $(55,5 \pm 36,17)$ од/л.

З анамнезу встановлено також, що у 24,5 % породілль протягом вагітності було виявлено екстрагенітальну патологію. Найчастіше у жінок зустрічалися ендокринопатії – у 54,6 %. Захворювання органів дихання – у 33,14 % (гострі вірусні респіраторні захворювання). Захворювання гепатобіліарної системи відмічалось в анамнезі у 9,5 % пацієток, патологія серцево-судинної системи – у 1,5 %, хвороби сечової системи – у 1,26 %. З анамнезу відомо, що з 62 породілльв анамнезі були оперативні втручання в

10,9 % жінок, з них 6,35 % апендектомії, 3,15 % кістектомії, 1,4 % інші оперативні втручання.

У всіх пацієнток було виключено такі інфекційні захворювання як вірусні гепатити, туберкульоз легень, сифіліс.

Згідно з анамнестичними даними 25,4 % жінок мали до вагітності різну гінекологічну патологію. Серед найчастіших можна відмітити запальні захворювання матки і придатків та їх доброякісні пухлини. Хронічний та гострий аднексит, ендоміометрит, фіброміома, кісти яєчників зустрічались у 3,75 % пацієнток. Значна частина пацієнток (6 %) із запальними захворюваннями матки та придатків та відмічала їх періодичне загострення.

Основні положення розділу висвітлені в наукових працях автора [31, 69].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО МОНІТОРИНГУ ПАЦІЄНТІВ ЗА УМОВИ ЗАГАЛЬНОГО АБО РЕГІОНАЛЬНОГО МЕТОДУ АНЕСТЕЗІЇ

5.1 Результати інтраопераційного та раннього післяопераційного моніторингу пацієнток

Традиційним інтраопераційним моніторуванням стану пацієнтів є показники кардіомонітору – це артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, сатурація киснем артеріальної крові. Обстеження проводилось у три етапи. Перше вимірювання проводилось до операції на операційному столі, друге на найбільш травматичному етапі операції (розріз матки та вилучення плода), а третє вимірювання проводилось при переводі жінки в палату інтенсивного післяопераційного нагляду.

В процесі дослідження нами було обстежено 30 пацієнтів з еутиреозом (контрольна група), яким було проведено кесарський розтин під загальним знеболюванням із штучною вентиляцією легень (ЗА) та традиційним моніторуванням стану вітальних функцій жінки.

Обстежено 30 пацієнток (I група – СА) з еутиреозом, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією та традиційним інтраопераційним моніторуванням. А також 30 пацієнток (II група – СА+ГТТ) з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (в I триместрі вагітності) та кесарським розтином, що проводився під спінальною анестезією та традиційним інтраопераційним моніторингом.

Додатково обстежено 30 пацієнток з еутиреозом, яким проводилось загальне знеболення та контролем глибини наркозу за допомогою BIS – монітора (III група – ЗА+ BIS) та 30 пацієнток із транзиторним гестаційним тиреотоксикозом та загальним знеболенням і контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS –монітора (IV група – ЗА+BIS+ГТТ).

Середній артеріальний тиск перед кесарським розтином у пацієток I групи до початку операції становив $(81,22 \pm 4,09)$ мм рт.ст. та III групі – $(80,61 \pm 4,28)$ мм рт.ст, що не відрізнялось від показників контрольної групи – $(82,06 \pm 3,08)$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Інтраопераційне моніторування стану пацієнтів різних груп ($M \pm m$)

Показник		Контр. група (n=30), (ЗА)	I група (n=30) (СА)	II група (n=30) (СА+ТГТ)	III група (n=30) (ЗА+BIS)	IV група (n=30) (ЗА+ТГТ+BIS)
САТ (мм рт.ст.)	1	$82,06 \pm 3,08$	$81,22 \pm 4,09$	$98,55 \pm 3,05^*$	$80,61 \pm 4,28$	$97,33 \pm 3,14^*$
	2	$87,02 \pm 2,10$	$76,34 \pm 3,23$	$79,22 \pm 1,78^*$	$82,34 \pm 3,32$	$96,62 \pm 2,21^*$
	3	$86,32 \pm 2,92$	$81,32 \pm 4,54$	$82,51 \pm 2,32$	$81,43 \pm 2,37$	$93,42 \pm 3,19$
ЧСС (уд/хв)	1	$75,928 \pm 3,49$	$77,23 \pm 5,43$	$101,23 \pm 5,22^*$	$76,12 \pm 3,59$	$103,12 \pm 4,62^*$
	2	$87,64 \pm 5,31$	$79,23 \pm 4,34$	$88,33 \pm 4,13$	$84,15 \pm 4,05$	$93,15 \pm 3,91$
	3	$86,64 \pm 2,48$	$84,32 \pm 7,55$	$84,22 \pm 2,34$	$83,39 \pm 4,61$	$94,64 \pm 2,48^*$
SPO2	1	$98,68 \pm 2,34$	$98,34 \pm 2,52$	$97,24 \pm 2,23$	$98,56 \pm 2,22$	$97,26 \pm 2,32$
	2	$98,15 \pm 2,24$	$96,24 \pm 2,35$	$98,33 \pm 1,22$	$98,15 \pm 1,24$	$98,15 \pm 1,14$
	3	$97,61 \pm 3,22$	$97,67 \pm 3,34$	$98,23 \pm 2,32$	$98,48 \pm 1,34$	$98,38 \pm 2,24$

Примітка. * – різниця між різними групами і контролем достовірна ($p < 0,05$).

Показники САТ у пацієнтів з обтяженим анамнезом гестаційного транзиторного тиреотоксикозу на першому етапі обстеження перед операцією достовірно ($p < 0,05$) були вищими ($(98,55 \pm 3,05)$ мм рт.ст. та $(97,33 \pm 3,14)$ мм рт.ст., відповідно у II та IV групах). Під час наркозу на другому етапі обстеження показники САТ у II ($(79,22 \pm 1,78)$ мм рт.ст.) та IV групах ($(96,62 \pm 2,21)$ мм рт.ст.) достовірно відрізнялись від груп з еутиреозом ($(87,02 \pm 2,10)$ мм рт.ст.). Середній артеріальний тиск після повного пробудження породілль у III групі не відрізнявся від контролю і становив $(81,43 \pm 2,37)$ мм рт.ст., тоді як у четвертій – $(93,42 \pm 3,19)$ мм рт.ст., що достовірно відрізнялось від показників у контрольній групі – $(86,32 \pm 2,92)$ мм рт.ст. Зміна частоти серцевих скорочень (рис. 5.1.)

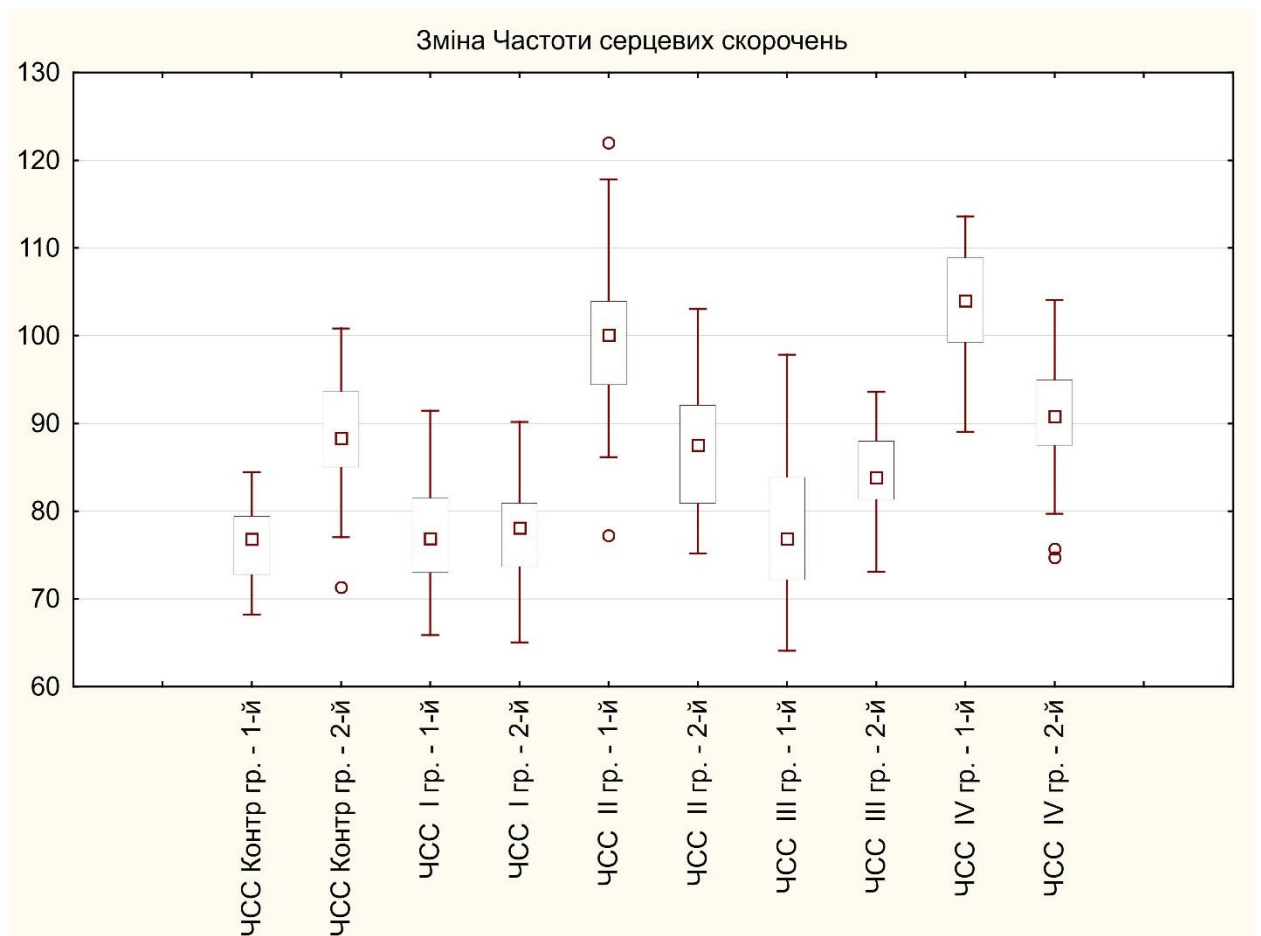


Рисунок 5.1 – Динаміка зміни ЧСС в досліджуваних групах пацієток

Проаналізувавши такий показник моніторингу пацієнток, як частоту серцевих скорочень (ЧСС) перед кесарським розтином відмічаємо середній показник в контрольній групі – $(75,928 \pm 3,49)$ уд./хв, в I групі $(77,23 \pm 5,43)$ уд./хв та в III групі – $(76,12 \pm 3,59)$ уд./хв. ($p > 0,05$), тоді як у II групі – $(101,23 \pm 5,22)$ уд./хв та в четвертій групі – $(103,12 \pm 4,62)$ уд./хв., ($p < 0,05$), що свідчить про посилену реакцію вегетативної нервової системи на передопераційний стрес у жінок з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом в анамнезі. Під час наркозу частота серцевих скорочень (ЧСС) в контрольній групі була $(87,64 \pm 5,31)$ уд./хв., але достовірно не відрізнялась від показників інших груп: I та II групи ($(79,23 \pm 4,34)$ уд./хв. та $(88,33 \pm 4,13)$ уд./хв. відповідно) та III та IV групах ($(84,15 \pm 4,05)$ уд./хв. та $(93,15 \pm 3,91)$ уд./хв. відповідно) ($p > 0,05$). При оцінці вітальних функцій жінок в ранньому післяопераційному періоді після переведу у палату інтенсивного спостереження у жінок четвертої групи при загальному знеболенні зафіксовано посилене серцебиття – $(94,64 \pm 2,48)$ уд./хв. при гестаційному транзиторному тиреотоксикозі на противагу показників у жінок II групи – $(84,22 \pm 2,34)$ уд./хв, ($p < 0,05$), що може свідчити про позитивний вплив спінальної анальгезії на стан функціональної активності серцево-судинної системи жінки.

Сатурація киснем крові перед кесарським розтином становила в контрольній групі $(98,68 \pm 2,34)$ % і достовірно не відрізнялася від показників інших груп. Під час наркозу та після пробудження показники SpO_2 у різних групах були на рівні контрольної групи, ($p > 0,05$).

Використання BIS-моніторингу дозволило нам реєструвати стан свідомості в обстежених пацієнтів і розрахувати часовий індекс поверхневої анестезії (значення BIS вище 60), відношення тривалості підвищення/зниження показників до загальної тривалості операції і надмірно глибокого рівня зниження свідомості (значення BIS нижче 40). В середньому часовий індекс поверхневої анестезії склав в III групі $(4,97 \pm 0,451)$ %, у групі

IV – $(6,13 \pm 0,59)$ % , а часовий індекс надмірно глибокої анестезії в III групі склав $(7,22 \pm 0,61)$ % , тоді як у IV групі – $(8,77 \pm 0,48)$ %, ($p < 0,05$). Тобто, вплив на органи і системи проблеми функціональної активності ЦЗ проявлялися збільшенням індексу поверхневої анестезії на 23,3 % та збільшенням індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($p < 0,05$).

Порівнюючи результати досліджень (табл. 5.2) у кількості використаних засобів для наркозу можна відміти, достовірну різницю в кількості використаного тіопенталу натрію між контрольною групою ($322,6 \pm 4,5$) мг та III групою пацієнток з контролем глибини наркозу BIS моніторингом ($229,1 \pm 4,5$) мг, а саме зменшення середніх витрат даного засобу на 28,8%, ($p < 0,05$). Порівнюючи показники контрольної групи та четвертої групи пацієнток з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом та контролем глибини наркозу BIS-моніторингом ($363,4 \pm 5,7$) мг відмічається достовірне зростання кількості використаного тіопентал натрію на 12,7 % , ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2 – Кількість препаратів для наркозу при корекції за допомогою BIS монітора та класичним методом

Показник	Контрольна група (3А) (n=30)	III група (3А+BIS) (n=30)	IV група (3А+ТГТ+BIS) (n=30)
Тіопентал натрію, мг	$322,6 \pm 4,5$	$229,1 \pm 4,5^*$	$363,4 \pm 5,7^*, **$
Фентаніл, мг	$0,332 \pm 0,004$	$0,317 \pm 0,004$	$0,383 \pm 0,006^*, **$
Кетамін, мг	$262,92 \pm 6,12$	$204,83 \pm 5,29^*$	$207,65 \pm 6,84^*$
Сибазон, мг	$9,19 \pm 0,34$	$8,96 \pm 0,45$	$11,46 \pm 0,53^*, **$
Примітка. * – різниця між дослідними і контрольною групою достовірна ($p < 0,05$).			

При порівнянні показників III та IV груп відмічалось збільшення на 58,5 % ($p < 0,05$) використаного тіопенталу натрію, засобу з вираженими

гіпнотичними властивостями, у пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом.

Порівнюючи кількість використаного наркотичного анальгетика фентанілу в контрольній групі ($0,332 \pm 0,004$) мг та в III групі ($0,317 \pm 0,004$) мг відмічається достовірне ($p < 0,05$) зменшення витрат даного засобу. Об'єктивна оцінка глибини наркозу за допомогою BIS-моніторингу допомагає раціональніше використовувати наркотичні середники для знеболення пацієнок. Між показниками контрольної та IV групи ($0,383 \pm 0,006$) мг відмічалось достовірне ($p < 0,05$) збільшення (на 15,3 %) кількості використаного розчину фентанілу. Аналізуючи показники в III та IV груп відмічалось збільшення ($p < 0,05$) використаного наркотичного анальгетика на 20,8 % в IV групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом.

Проаналізувавши середню кількість кетаміну, який, як відомо, володіє гіпнотичним і анальгетичним ефектами, використаного в контрольній групі ($262,92 \pm 6,12$) мг та в III групі ($204,83 \pm 5,29$) мг можна зробити висновок про значне 22 % зниження ($p < 0,05$) використання даного препарату в групі пацієнтів з об'єктивним контролем глибини наркозу. Порівнюючи показники контрольної групи ($262,92 \pm 6,12$) мг та IV групи ($207,65 \pm 6,84$) мг відзначалося достовірне ($p < 0,05$) зменшення (на 15,6%) використання кетаміну в групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, очевидно за рахунок симпатоміметичного ефекту у пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом. Між показниками III та IV груп достовірної різниці не спостерігалось ($p > 0,05$).

Кількість сибазону, який використовувався в основному для премедикації у контрольній групі в порівнянні з III групою суттєво не відрізнялася ($p > 0,05$). Тоді як в порівнянні між контрольною і IV групою ця кількість значно ($p < 0,05$) зростала (на 24,7 %) в групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом. Порівнюючи показники III та

IV груп було виявлено значне збільшення (на 27,9 %) використаної кількості сибазону для премедикації у пацієток IV групи ($p < 0,05$), що вказує на вищу потребу в протитривожних препаратах для премедикації пацієток з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом.

Аналізуючи дані табл. 5.3, можна сказати, що середня тривалість перебування пацієток в операційній від закінчення оперативного втручання до екстубації T1 була більша на 18,4 % в контрольній групі, ніж в III групі ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Середня тривалість часу проведення екстубації та переводу пацієнтів у післяопераційну палату

Показники	Контроль (n=30)	III група (n=30) (ЗА+BIS)	IV група (n=30) (ЗА+ТГТ+BIS)
T ₁ , хв	8,84 ± 0,26	7,21 ± 0,64 *	9,81 ± 0,34*
T ₂ , хв	5,82 ± 0,25	5,11 ± 0,18	5,76 ± 0,21
T ₃ , хв	14,65 ± 0,52	12,32 ± 0,82 *	15,57 ± 0,55 *

Примітка 1. * – різниця між дослідною і контрольною групою достовірна ($p < 0,05$).
Примітка 2. T₁ – середня тривалість перебування пацієток в операційній від закінчення оперативного втручання до екстубації; T₂ – середня тривалість перебування пацієток в операційній від екстубації трахеї до переведення породілль в палату; T₃ – загальна тривалість перебування пацієток в операційній від закінчення оперативного втручання до переводу в палату.

Порівнюючи цей показник в контрольній групі та IV групі відмічалось зростання часу до екстубації на 10,9 % ($p < 0,05$). Аналіз показника T1 в III та IV групі показав значне (на 36 %) подовження тривалості часу до екстубації в групі пацієток з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, можливо, це пояснюється використанням більшої кількості середників для наркозу у цій групі пацієнтів.

Середня тривалість перебування пацієток в операційній від екстубації трахеї до переведення породілль в палату достовірно не

відрізнялася ($p > 0,05$). Проте, загальна тривалість перебування пацієнок в операційній від закінчення оперативного втручання до перевodu в палату в III групі жінок зменшувалась на 15,9 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У IV групі показник T3 збільшувався лише на 6,2% ($p > 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи. Аналізуючи показники T3 між III та IV групою відмічається достовірне збільшення цього показника (на 26,3 %) в групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом ($p < 0,05$).

Отже, традиційне інтраопераційне спостереження за станом пацієнтів за частотою серцевих скорочень, середнім артеріальним тиском та сатурацією киснем крові показала незначні коливання на різних етапах операцій, але ці показники достовірно не відрізнялися між показниками різних груп ($p > 0,05$). Застосування BIS-монітору забезпечило зменшення витрат тіопенталу натрію на 28,8 %, фентанілу на 5,6 %, кетаміну на 22 % у порівнянні з традиційним методом контролю глибини седатії. У пацієнтів на тлі транзиторної гестаційної гіперфункції щитоподібної залози реєструвалось збільшення індексу поверхневої анестезії на 23,3 % ($(6,13 \pm 0,59)$ %) проти ($(4,97 \pm 0,45)$ %) у пацієнтів на тлі еутиреозу) та збільшенню індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($(8,77 \pm 0,48)$ %) проти ($(7,22 \pm 0,61)$ %) відповідно при еутиреозі, ($p < 0,05$)). В групі з транзиторною гестаційною гіпертироксемією відмічалось збільшення витрат тіопенталу натрію, фентанілу та кетаміну відповідно на 12,7 %, 5,6 %, 15,6 %. Кількість сибазону для премедикації у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірно зростала на 24,7 % ($P < 0,05$). Середня тривалість часу від проведення екстубації та перевodu пацієнок у післяопераційну палату була менше на 15,9 % у пацієнтів із використанням запропонованого нами моніторування індивідуального рівня седатії у порівнянні з контрольною групою.

5.2 Об'єктивна оцінка стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи у хворих на різних етапах операції, у перед- та післяопераційному періоді методом артеріальної осцилографії

До першої групи (СА) ввійшло 30 вагітних без патології щитоподібної залози, яким плановий кесарський розтин проводився під спінальною анестезією. Другу групу склали 30 пацієнтів з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією (СА). До третьої групи ввійшло 30 пацієнтів без патології щитоподібної залози, оперативне втручання яким проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS-монітора (ЗА+BIS). До четвертої групи (ЗА+BIS+ГТТ) ввійшло 30 пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (в I триместрі вагітності), яким операція кесарського розтину проводилась під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS-монітора. Контрольну групу склали пацієнти, оперативне родорозрішення яким проводили під загальною анестезією та класичним методом контролю за глибиною знеболювання.

Вимірювання артеріальних осцилограм проводилося в два етапи: 1й до початку операції (розрізу шкіри) на операційному столі та 2й-на найбільш травматичному етапі операції.

Аналіз артеріальних осцилограм проводився по стандартних показниках. Аналіз осцилограм включав в себе 8 критеріїв: 1) динаміка зростання та спадання амплітуди осциляцій; 2) наявність порушень ритмічності осциляцій; 3) наявність дрібних осциляцій на початку компресії; 4) кількість екстремальних осциляцій; 5) кількість максимальних за амплітудою осциляцій (у фазі максимальної компресії плеча під час діастоли); 6) форми верхніх екстремумів осциляцій на початку компресії, 7) динаміка зміни площі висхідної частини осциляцій, 8) динаміка зміни площі

низхідної частини осциляцій. З цією метою проведено аналіз осцилограми з двох сторін від осі X та аналіз відношення тривалості висхідної частини осциляції (анакроти) до тривалості усієї хвилі. Оцінено характер порушення ритму серцевої діяльності (тривалість, частота і місце його появи), зміни тривалостей осциляцій окремо між її максимальними та мінімальними екстремумами.

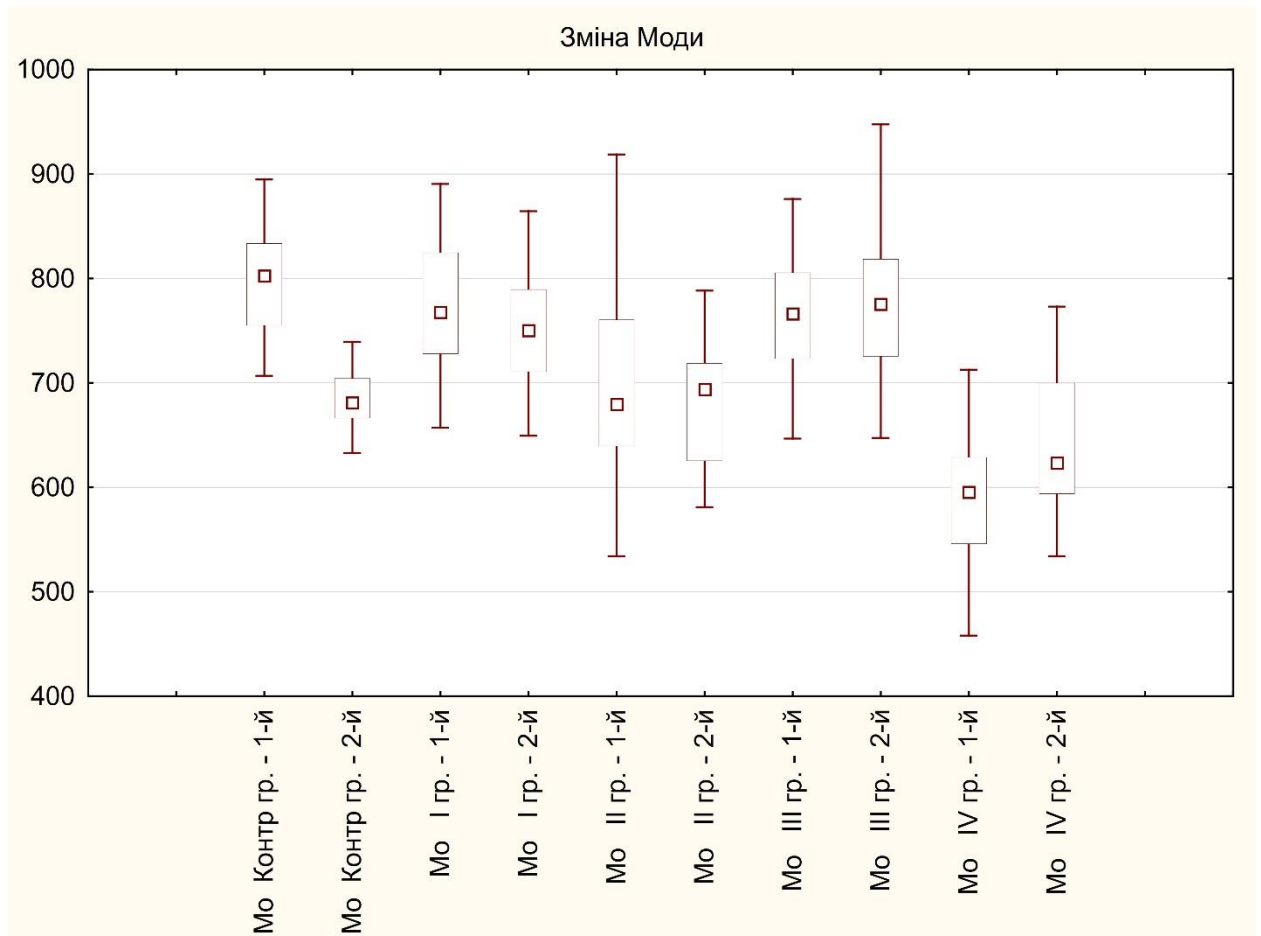


Рисунок 5.2 – Показник Моді (Mo) на різних етапах дослідження

Як видно з коробкового графіку (рис. 5.2) показник Моді в контрольній групі до початку оперативного втручання становив (791 ± 31) мс, що достовірно відрізнялося від показників в II групі ((593 ± 29) мс) та IV групі ((582 ± 25) мс, $(p < 0,05)$). Показник Mo вказував на зростання тахікардії та скорочення середньої тривалості кардіоінтервалів у групах з ГТТ у порівнянні з пацієнтками з еутиреозом.

Під час вимірювання на 2 етапі зареєстрований показник M_0 вказував на нормокардію та стабільність тривалості кардіоінтервалів II групі ((679 ± 30) мс) та IV групі ((644 ± 25) мс ($p > 0,05$)). Аналізуючи показник M_0 у пацієнток III групи, які знеболювалися внутрішньовенним наркозом з ШВЛ та класичним контролем глибини наркозу BIS- моніторингом варто відміти таку особливість, що стан нормокардії був у пацієнток на 1 етапі ((788 ± 36) мс) та на 2 етапі ((713 ± 32) мс ($p > 0,05$)) вимірювання не змінювався. В IV групі в пацієнток з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом на 1 етапі ((582 ± 25) мс) та 2 етапі ((644 ± 25) мс, вимірювання спостерігалася більш виражена тахікардія в порівнянні з III групою на 1 ((788 ± 36) мс) та 2 етапі ((713 ± 32) мс відповідно ($p < 0,05$)).

Оцінку стану вегетативного балансу ми проводили за комплексом показників (варіаційний розмах ВР, амплітуда моди A_{M_0} та індекс напруження ІН) з визначенням станів помірного або вираженого переважання симпатичної нервової системи (СНС), збереження вегетативного гомеостазу, помірного або вираженого переважання парасимпатичної нервової системи (ПСНС).

Найбільш інформативним параметром, який відображає активність парасимпатичної ланки в регуляції серцевої діяльності є варіаційний розмах (ΔX) та індекс варіабельності серцевого ритму (ІВР)

На рисунках 5.3 та 5.4 зображено показник варіаційний розмаху (ВР) та індексу варіаційного розмаху (ІВР), який відображав різницю між максимальними та мінімальними по тривалості кардіоінтервалами та вказував на варіабельність серцевого ритму, та функцію автоматизму серця.

Спінальна анестезія в I групі пацієнтів з еутиреозом достовірно не впливала на показники ІВР до та під час операції ($p > 0,05$), тоді як у II групі пацієнтів відмічалася достовірна різниця між 1 та 2 етапом дослідження ($(0,652 \pm 0,03)$ ум.од. та $(0,767 \pm 0,04)$ ум.од., відповідно, ($p < 0,05$)), що свідчило про посилення тону парасимпатичної ланки регуляції та компенсаторний вплив на

діяльність серця пацієнок з ГТТ. В II групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом та III групі на 1 етапі відмічалась помірна синусова тахікардія ($p < 0,05$), що змінювалася після знеболення методом СА на нормокардію.

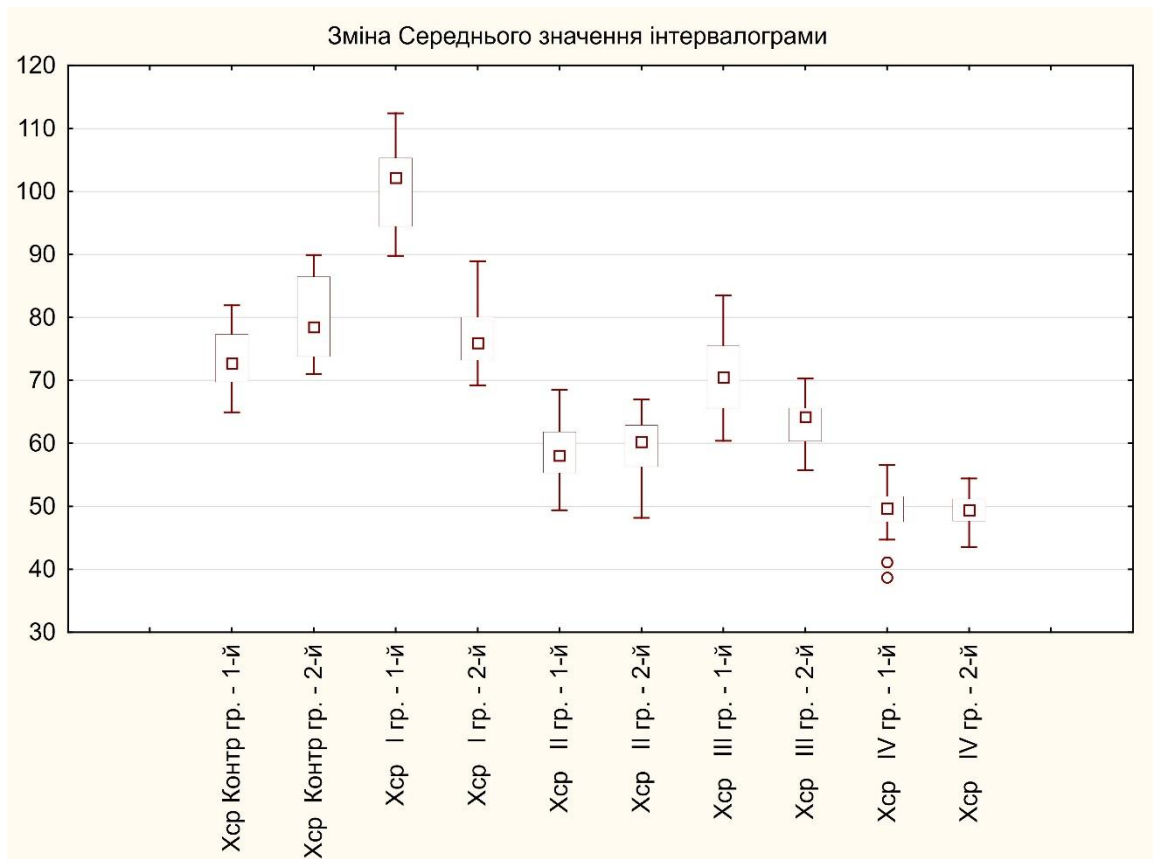


Рисунок 5.3 – Показник варіаційного розмаху (ΔX) в різних дослідних групах

Значення ІВР до початку операції в контрольній групі ($0,517 \pm 0,004$) ум.од. пацієнок з еутиреозом відповідали нормальній функції автоматизму серця, і достовірно не відрізнялися від показників I ($0,334 \pm 0,05$) ум.од. та III групи ($0,528 \pm 0,05$) ум.од. ($p > 0,05$) на 1 етапі.

При порівнянні показників ІВР в IV групі пацієнок з застосуванням загальної анестезії з ШВЛ достовірної різниці між показниками на першому ($0,781 \pm 0,05$) та другому етапі дослідження ($0,784 \pm 0,04$) не виявлено ($p > 0,05$), що свідчило про відсутність активації впливу блукаючого нерва у пацієнок під загальним знеболенням на тлі ГТТ. Тому у групі пацієнок з ГТТ доцільно

рекомендувати знеболення оперативного родорозрішення з використанням регіонарних методів знеболювання.

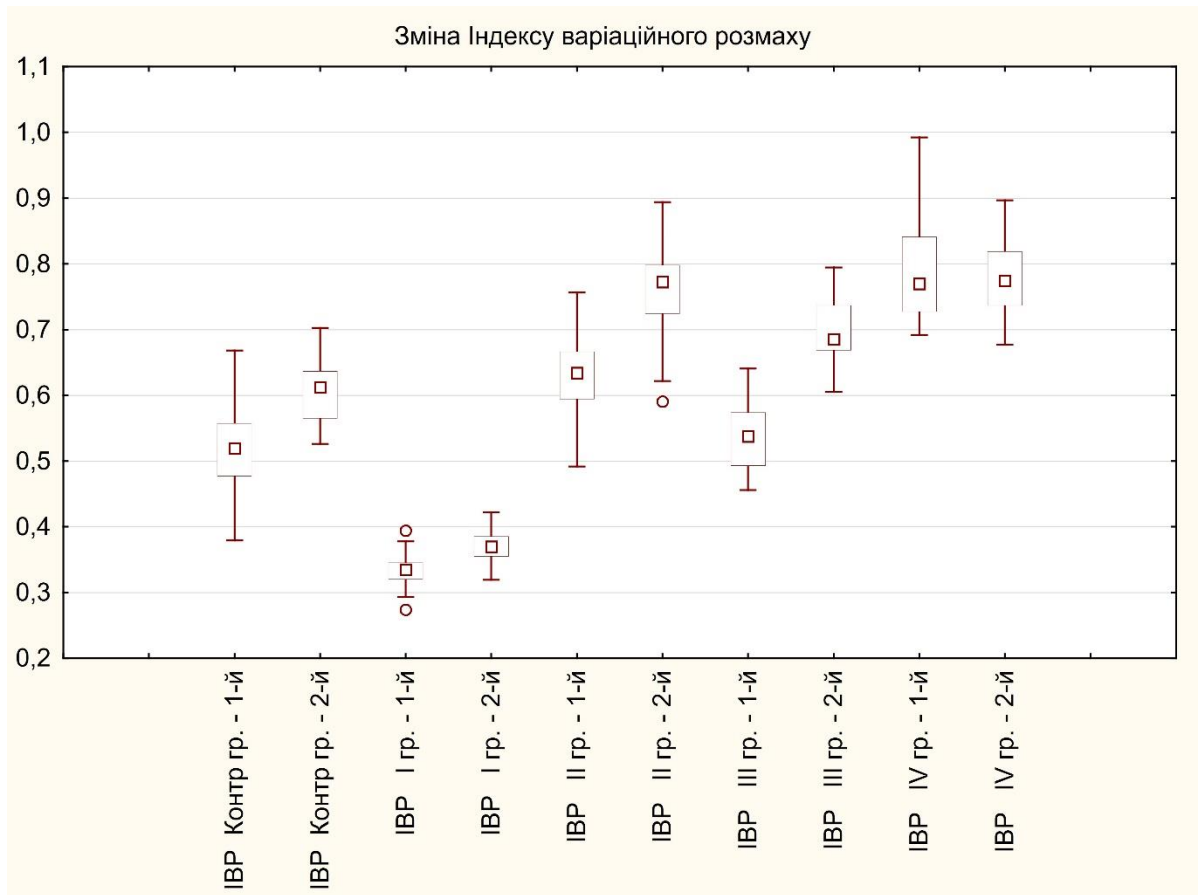


Рисунок 5.4 – Показник індексу варіаційного розмаху (IVP) в різних дослідних групах

Коливання показників амплітуда M_0 реагує на зміну адренергічних впливів на серцево-судинну систему. Як видно з графіку на рис. 5.5, амплітуда моди на першому етапі у всіх групах коливалась в межах (5-7) % ($p > 0,05$), що свідчить про стабільність активності всіх механізмів, що реалізують регуляторні впливи адренергічної ланки через гуморальний канал та збереження вегетативного гомеостазу. Але при спінальній анестезії, на відміну від загального наркозу зі ШВЛ, на другому етапі дослідження на тлі ГТТ амплітуда моди достовірно зростала на 23 % ($p < 0,05$).

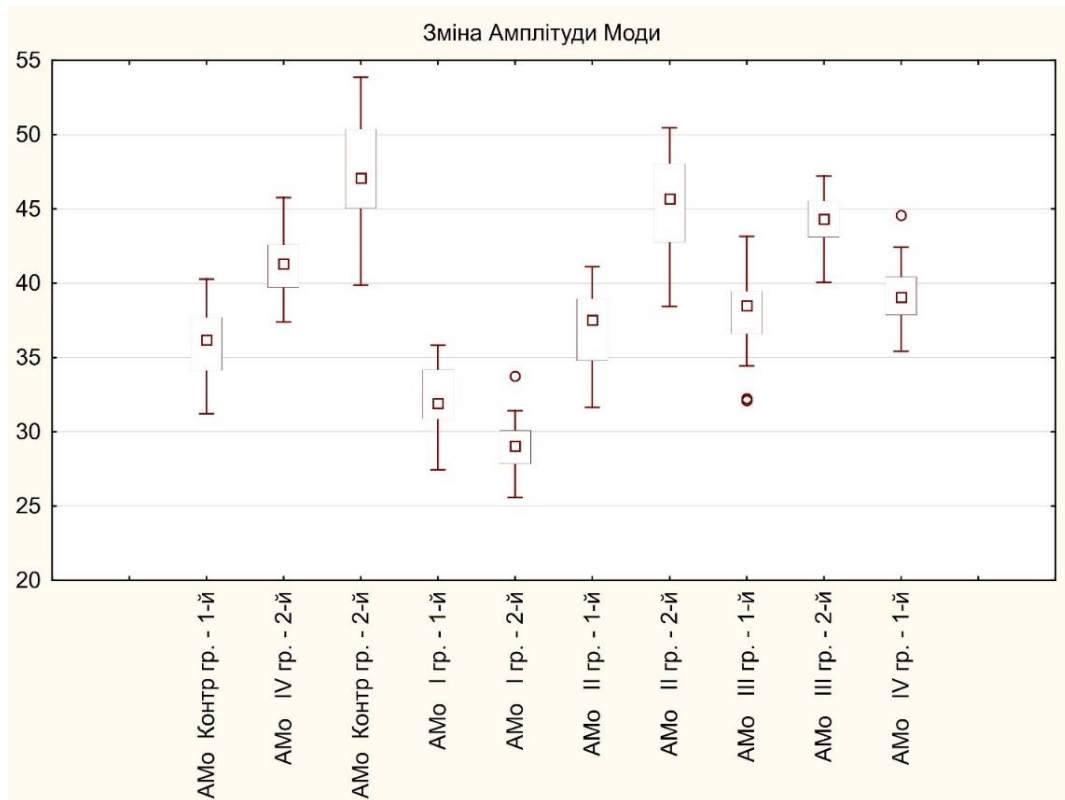


Рисунок 5.5 – Показник амплітуди моди (АМо) на різних етапах дослідження

Відповідно такі межі показника АМо інтерпретуються як стан вегетативного гомеостазу. Щоб остаточно робити висновок про вегетативний баланс в організмі пацієнток необхідно враховувати індекс напруження (ІН).

Відповідно до рисунка 5.6, індекс напруження достовірно зростав на 49 % в II групі та 82% в IV групах у порівнянні з показниками контрольної групи до початку операції вказував на значну активацію симпатичної нервової системи у відповідь на передопераційний стрес в пацієнток з ГТТ. Аналогічна тенденція зберігалася на другому етапі дослідження.

У I та III групі на тлі еутиреозу на 1 етапі значення індексу напруження в порівнянні з контрольною групою достовірно не відрізнялося, тоді як у пацієнток II групи з ГТТ під час оперативного родорозрішення під спінальною анестезією ІН відповідав показникам помірного перевантаження симпатичної нервової системи, а на 2 етапі під час операції у цій групі показник ІН також вказував на переважання парасимпатичної НС.

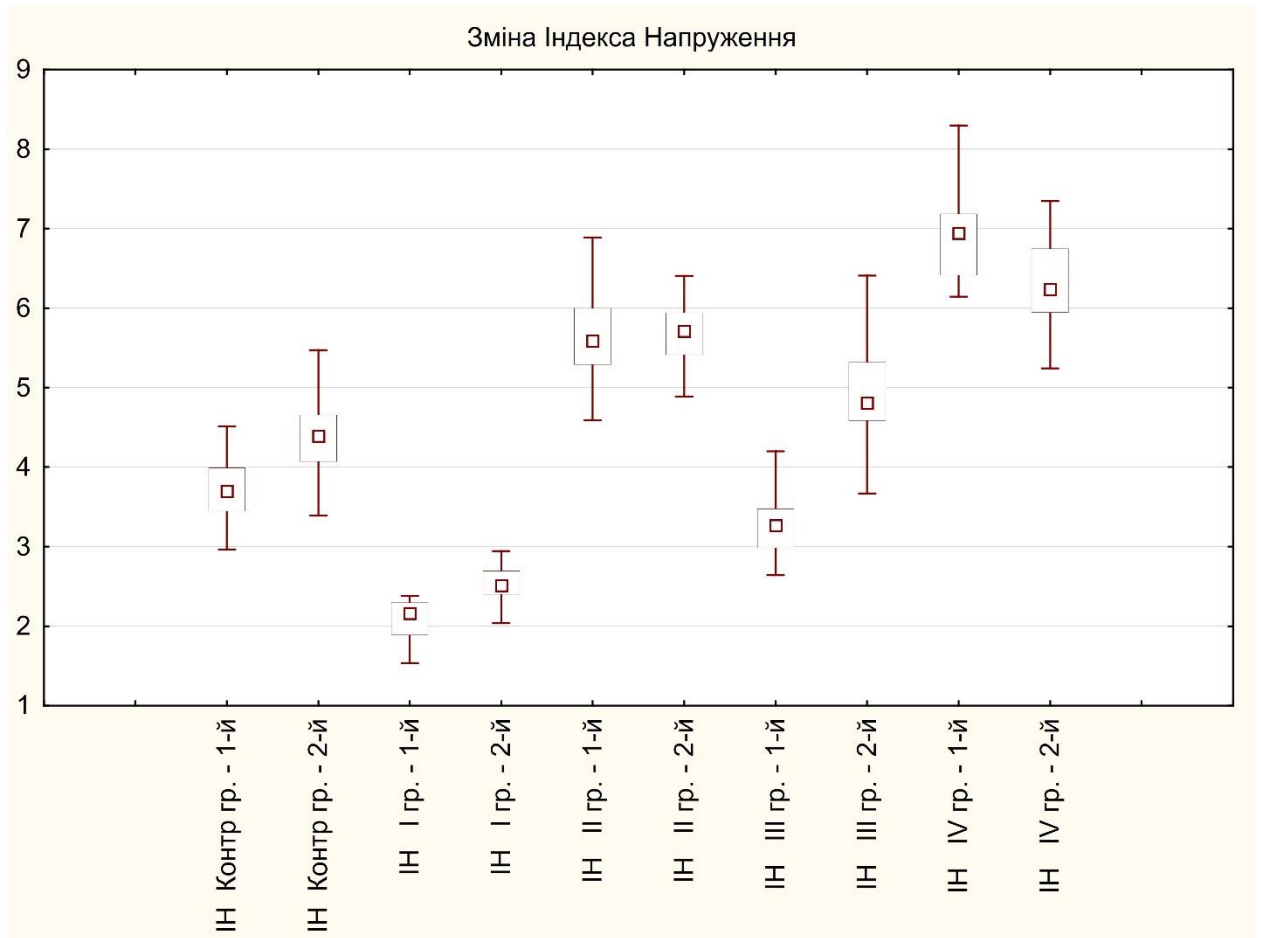


Рисунок 5.6 – Показник індексу напруження (ІН) на різних етапах дослідження

При загальній анестезії у III групі до операції показник індексу напруження був в межах, які відповідають помірному перевантаженню парасимпатичної НС, тоді як у IV групі навпаки переважав вплив симпатичної НС. На 2 етапі у III групі значення ІН вказують на переважання впливів парасимпатичної НС, а в IV групі навпаки переважав вплив симпатичної НС.

Отже, переважання симпатичної нервової системи в II та IV групі до операції пояснюється передопераційним стресом, який більш виражений в групі пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом. А помірне перевантаження парасимпатичної нервової системи операції під знеболенням СА, очевидно, пояснюється симпатолітичними властивостями

місцевих анестетиків. В III групі переважання парасимпатичної регуляції пояснюється тим, що засоби для загального наркозу мають холінергічні властивості. А переважання впливів симпатичної регуляції в IV групі виникає у пацієток на фоні транзиторним гестаційним тиреотоксикозом.

Показник VLF (повільні хвилі другого порядку) відображають активність центральних ерготропних і гуморально-метаболических механізмів на серцево-судинний підкорковий центр.

Аналізуючи дані рис. 5.7, можна помітити, що спінальна анестезія помірно ослаблює вплив вищих вегетативних центрів нервової системи на серцево-судинний підкорковий центр, про що свідчить аналіз показника VLF у пацієток I групи ($18,85 \pm 2,12$) під час операції. У пацієнтів IV групи з ГТТ до операції відмічалось виражене підсилення активності підкоркових нервових центрів, а під час операції під загальним знеболюванням і ШВЛ на 2 етапі відзначалось помірне ослаблення їх впливів.

Показник VLF у пацієток з еутиреозом коливався у межах 1-3 %, ($p > 0,05$), тоді як у групах пацієток з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом передопераційний стрес викликав достовірне зростання даного показника на 35 %, що може служити маркером надлишкової активації симпатичної нервової системи та ризику ускладнень під час знеболювання.

Також ми досліджували такий показник як LF низькочастотних (вазомоторних) хвиль, які відображали активність центрів довгастого мозку кардіостимулюючого і судинорухового (вазомоторного), який віддзеркалює активність переважно симпатичної нервової системи. У I та II групі пацієток на спінальній анестезії на 1 та 2 етапах, згідно інтерпретації показника LF, відмічалось помірне ослаблення активності кардіостимулюючого і судинорухового (вазомоторного) центрів (рис. 5.8).

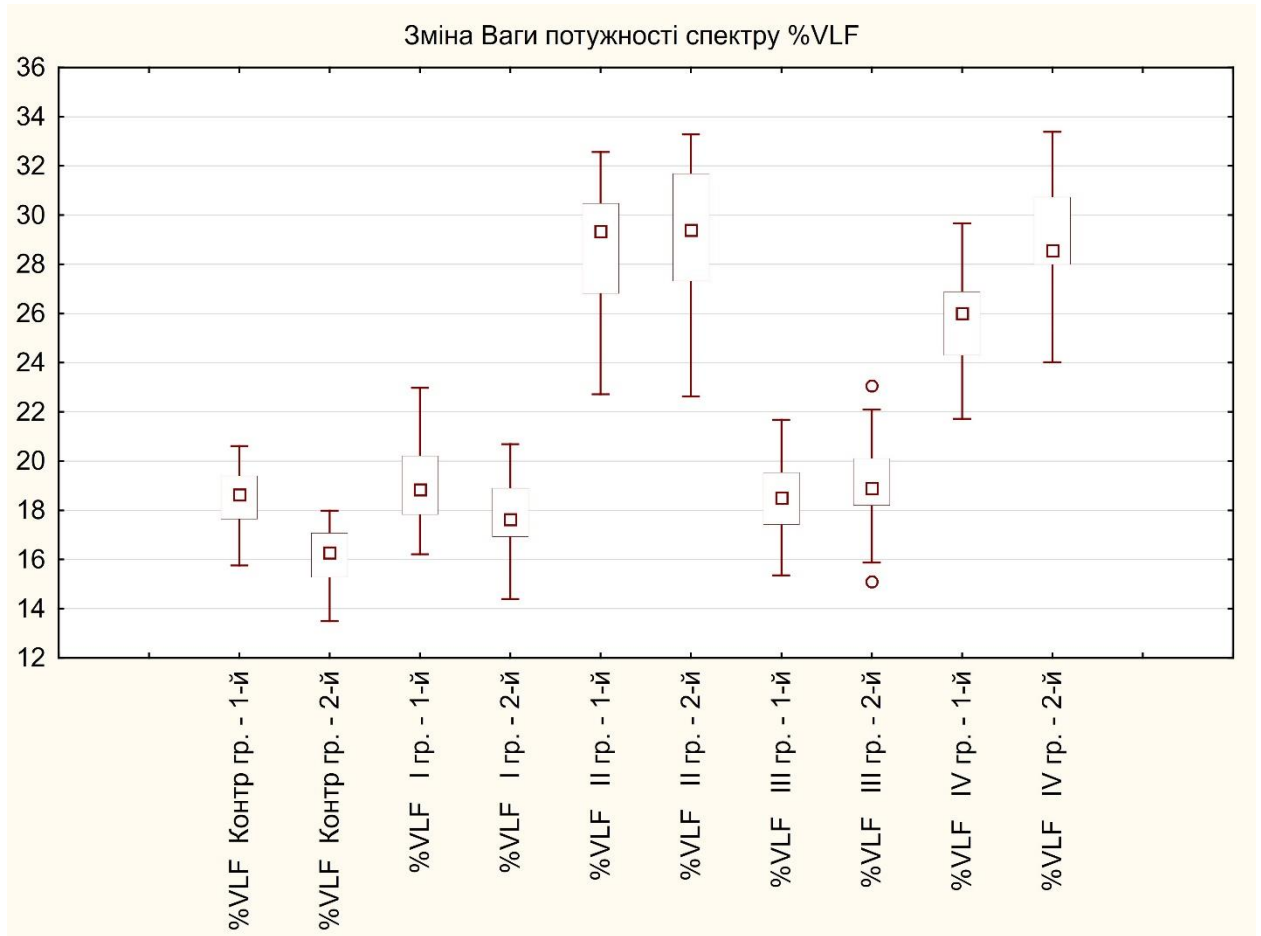


Рисунок 5.7 – Значення показника (VLF%) на різних етапах дослідження

У III та IV відмічалася зміни, що відповідають помірному посиленні активності кардіостимулюючого і судинорухового (вазомоторного) центрів.

Зростання такого показника артеріальної осцилографії як низькочастотні хвилі (LF) на 25 % при обстеженні до оперативного лікування може служити маркерами надлишкової активації симпатичної нервової системи.

Застосовуючи метод артеріальної осцилографії перед операцією можна визначити групу пацієнтів з ризиком порушень регуляції вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи і, відповідно до результатів, вибрати оптимальний метод знеболювання.

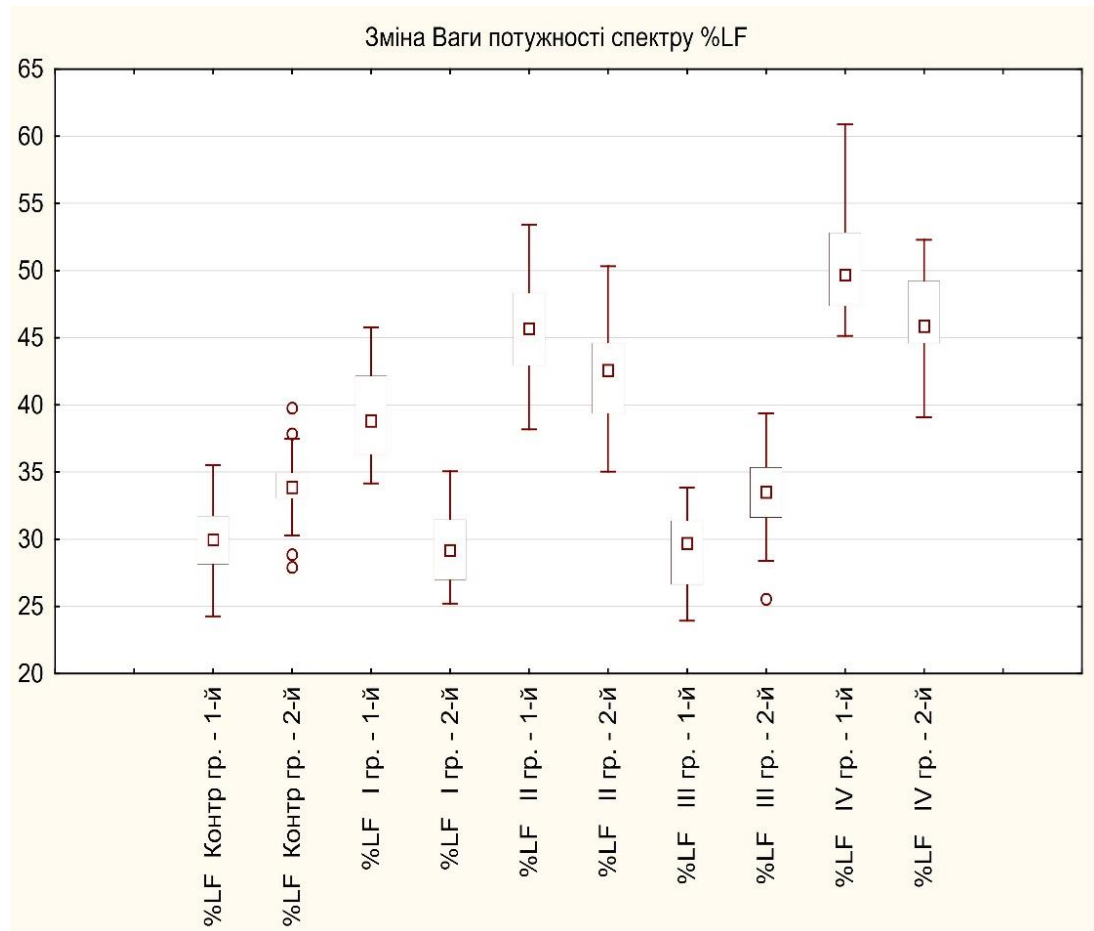


Рисунок 5.8 – Показник спектра хвиль низької частоти (LF) на різних етапах дослідження

Передопераційний стрес викликав помірне посилення впливу на підкоркові центри регуляції у всіх групах пацієнтів. Загальний наркоз незначно гальмує активність кардіостимулюючого і судинорухового (вазомоторного) центрів під час самого знеболення та помірно ослаблює впливи на підкоркові центри регуляції.

На рис. 5.9 відображалася динаміка зміни відсотку потужності високого спектру хвиль (HF), який представлений реакцією структур довгастого мозку і визначав активність автономного контуру регуляції діяльністю ССС за яку відповідає ПС відділ ВНС. У II групі пацієток, які знеболювалися регіонарним методом анестезії до операції та під час операції зростав показник HF ($p < 0,05$), що може свідчити про посилення впливів

парасимпатичної НС, а під час операції та знеболення даний показник, дещо знижувався, тобто відмічалось помірне зниження активності парасимпатичної нервової системи.

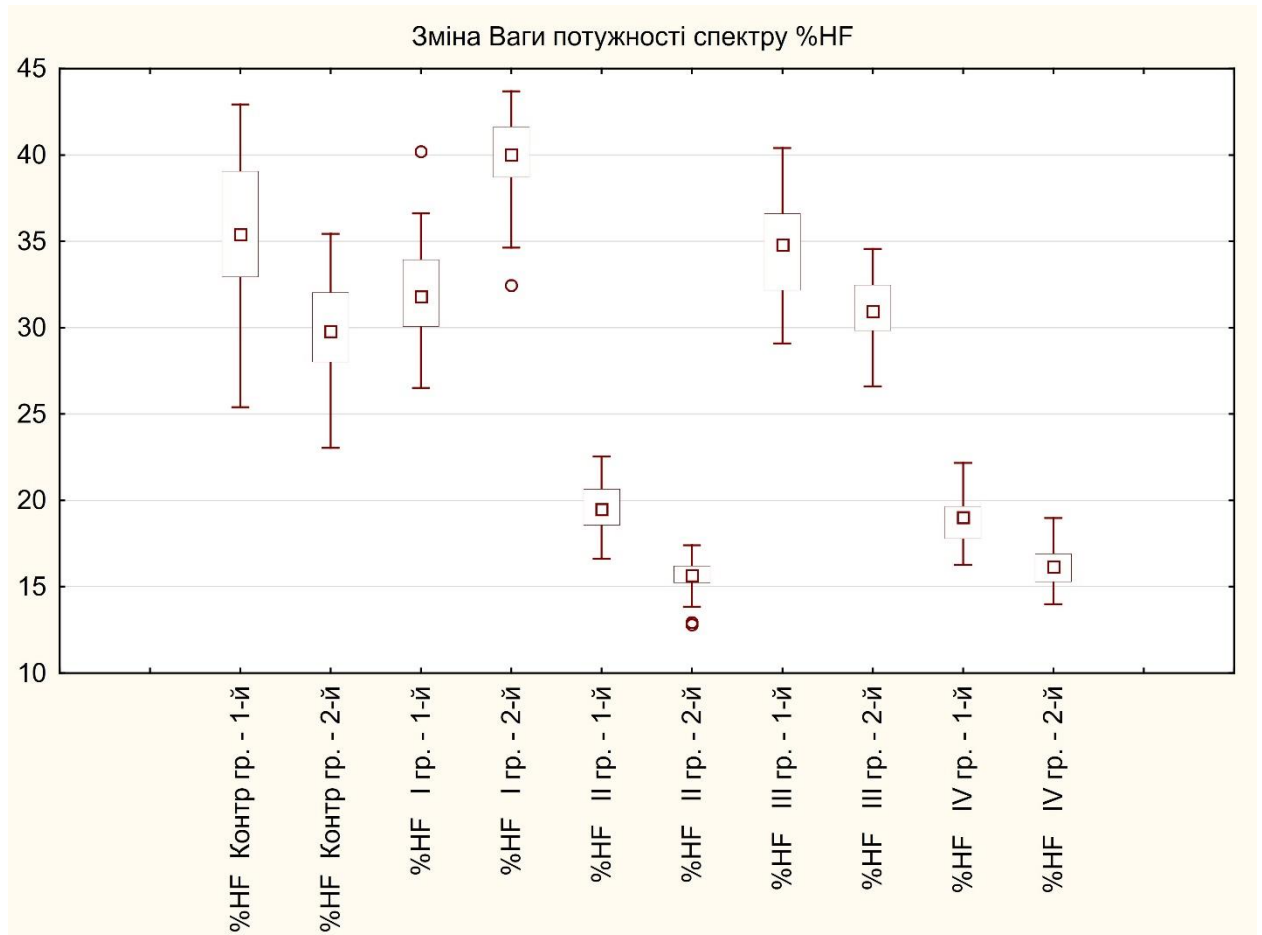


Рисунок 5.9 – Значення показника (HF%) на різних етапах дослідження

У I групі пацієток на тлі еутиреозу даний показник дещо зростав під час операції та застосуванням регіонарних методів знеболювання, що свідчить про незначне посилення активності парасимпатичного відділу нервової системи ($p > 0,05$), а під загальним знеболенням (III група) відмічається помірне зниження активності парасимпатичних впливів ЦНС ($p > 0,05$).

Такі результати можуть свідчити, що пацієтки однаково хвилювалися до початку операції, але більш виражені прояви порушення серцевої

регуляції в групах II та IV свідчить про посилення впливу патології щитоподібної залози на вегетативний гомеостаз. При порівнянні груп на спінальній анестезії з групами, де проводився загальний наркоз з ШВЛ варто відмітити, що розлади вегетативної регуляції серцево-судинної діяльності більш виражені в групах зі загальним знеболенням, що може по'яснюватись симпатолітичним ефектом місцевих анестетиків, які застосовуються при спінальній анестезії, який урівноважує дисбаланс у впливі патології щитоподібної залози на вегетативну регуляцію НС.

Отже, аналіз артеріальних осцилограм дозволяє виділити групу жінок із надлишковою активацією симпатичної нервової системи та ризиком ускладнень під час знеболювання жінок, які заплановані на кесарський розтин.

Зростання таких показників артеріальної осцилографії як низькочастотних хвиль (LF) на 25% та дуже низькочастотних хвиль (VLF) на 35 % можуть служити маркерами надлишкової активації симпатичної нервової системи. У цій групі жінок доцільно застосування спінальної анестезії, а при появі протипоказань до провідникової анестезії, загальний наркоз проводити під контролем BIS-монітору в якості обов'язкового методу контролю глибини індивідуального знеболення при операції кесарського розтину.

Основні положення розділу висвітлені в наукових працях автора [31, 69, 118].

РОЗДІЛ 6

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ РІЗНИХ ВИДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ

6.1 Ранні та пізні ускладнення від застосування різних видів знеболення

Досліджуючи стан пацієнток в ранньому післяопераційному періоді, яким проводився BIS моніторинг та без даного методу, за оцінкою болю за шкалою ВАШ, можна відмітити, що середнє значення інтенсивності болю, який пацієнтки відчували інтраопераційно в III групі була ($10,29 \pm 1,76$) мм, а в контрольній групі – ($10,61 \pm 1,67$) мм, ($p > 0,05$), але у II та IV групах ($(20,68 \pm 1,68)$ та ($20,14 \pm 0,63$) мм відповідно) у жінок з гестатційним транзиторним тиреотоксикозом показники шкали больової чутливості були вищі ніж показники контрольної групи, ($p < 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Оцінка болю у післяопераційному періоді за шкалою ВАШ (мм) у пацієнток дослідних груп

Показник	Контроль (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
I	$10,61 \pm 1,67$	$10,55 \pm 1,56$	$20,68 \pm 1,68^*$	$10,29 \pm 1,76$	$20,14 \pm 0,63^*$
II	$65,26 \pm 2,06$	$40,5 \pm 1,34^*$	$54,6 \pm 1,60^*$	$60,32 \pm 1,99$	$74,63 \pm 2,16^*$
III	$33,97 \pm 1,97$	$30,25 \pm 0,67$	$32,05 \pm 0,96$	$30,90 \pm 2,37$	$33,52 \pm 2,47$
Примітка 1. * – різниця між дослідною і контрольною групою достовірна $p < 0,05$. Примітка I – під час операції; II – через 1 год після операції; III – протягом 1-ї доби після операції.					

Особливо чутливим до болю є період протягом першої години після операції. За оцінкою болю за шкалою ВАШ протягом 1 години після операції у пацієнтів з використанням спінальної анестезії спостерігали такі значення:

для I групи – $(40,5 \pm 1,34)$ мм, II групи – $(54,6 \pm 1,60)$ мм проти показників контрольної групи – $(65,26 \pm 2,06)$ мм ($p < 0,05$). Середній показник за шкалою ВАШ у пацієнтів III групи була $(60,32 \pm 1,99)$ мм, що достовірно не відрізнялось від показників контрольної групи $(65,26 \pm 2,06)$ мм, тоді як показники четвертої групи $(74,63 \pm 2,16)$ мм достовірно відрізнялись від контролю ($p < 0,05$). Оцінка болю за шкалою ВАШ у мм, протягом 1-ї доби після операції дала наступні результати: показники I, II, III та IV груп та контрольної групи $(32,9 \pm 2,373)$ мм ($p < 0,05$). Тобто з вище описаного помітно, що різниця в показниках ВАШ є незначною.

Аналізуючи частоту ранніх післяопераційних побічних реакцій пов'язаних із знеболенням (табл. 6.2) варто відзначити, що нудота відзначалася у 12 (39,96 %) пацієток третьої групи і в 14 (46,66 %) контрольної групи, (0,05), що свідчить, що застосування BIS-монітору зменшує медикаментозне навантаження на пацієнтку і позитивно впливає на суб'єктивні відчуття жінки в ранньому післяопераційному періоді.

Побічна реакція у вигляді блювання спостерігалася у 6 (20,00%) контрольної групи, 3(10,00 %) – першої групи, 6(20,00 %) – другої групи, 5 (16,66 %) пацієток III групи та 7 (23,33 %) четвертої групи. Отже, дисфункція щитоподібної залози негативно впливає на ускладнення в ранньому післяопераційному періоді і супроводжується вищим відсотком блювання.

За умови еутирозу спінальна анестезія (4(13,33 %)) достовірно нижче спричиняє головні болі у порівнянні з загальною анестезією (6(20,00 %), $p < 0,05$). Патологія щитоподібної залози сприяла зростанню ($p < 0,05$) відсотку пацієнтів з головним болем у післяопераційному періоді у четвертій групі (8(26,66 %)). Головні болі турбували 4 (13,33 %) I групи, 7(23,33 %) II групи, 5(16,66 %), III групи, та 6 (20,00 %) контрольної групи. Спінальна анестезія проявляла кращу дію на жінок з дисфункцією щитоподібної залози (5 (16,66 %)), ніж загальне знеболенням (8 (26,66 %)). Застосування BIS-

монітору зменшувала прояви головних болей на 10,00 % порівняно із традиційним спостереженням за глибиною наркозу.

Таблиця 6.2 – Частота ранніх післяопераційних побічних реакцій пов'язаних із знеболенням

Показник	Контр. група (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
Нудота	10 (33,33 %)	7 (23,33 %)*	11 (36,66 %)	8 (26,66 %)	13 (43,33 %)
Блювання	6 (20,00 %)	3 (10,00 %)*	6 (20,00 %)	5 (16,66 %)	7 (23,33 %)
Головні болі	6 (20,00 %)	4 (13,33 %)*	5 (16,66 %)	5 (16,66 %)	8 (26,66 %)*
Запаморо- чення	3 (10,00 %)	1 (3,33 %)	2 (6,66 %)	2 (6,66 %)	3 (10,00 %)
Голово- кружіння	5 (16,66 %)	2 (6,66 %)*	2 (6,66 %)*	3 (10,00 %)	7 (23,33 %)
Примітка. * – достовірність різниці між дослідною і контрольною групою ($p < 0,05$).					

На запаморочення вказали по 2 (6,66 %) породіллі II та III групи та по 3 (10,00 %) пацієнтки четвертої та контрольної групи. Головокружіння турбувало по 2 (6,66 %) пацієнтки I групи та II групи і 3 (9,99 %) третьої групи., на противагу 7(23,33 %) четвертої групи ($p < 0,05$). Отже, навіть транзиторні порушення функціонування щитоподібної залози мають значний вплив на стан вегетативних реакцій жінок у ранньому післяпологовому післяопераційному періоді і регіональні методи знеболення мають кращі результати, ніж загальний наркоз із традиційним методом контролю глибини.

Також можна зробити висновок, що у пацієнток, яким був проведений інтраопераційний контроль глибини наркозу за допомогою BIS моніторингу,

реєструвалось зменшення ранніх післяопераційних побічних реакцій після наркозу.

6.2 Результати застосування об'єктивної оцінки знеболення на стан новонародженого

Здоров'я нації у світі розглядається як показник цивілізованості держави. Важливим впливом на показники дитячого здоров'я є період пологів і новонародженості. На стан новонародженого після оперативного родорозрішення суттєво впливає якість анестезії та кількість наркотичних середників, які застосовуються при цьому. Тому удосконалення об'єктивного контролю за глибиною наркозу за допомогою BIS моніторингу на нашу думку є перспективним з метою профілактики ускладнень у жінки та новонародженого під час оперативного родорозрішення.

Як видно з таблиці 6.3, в результаті оптимального застосування засобів для наркозу, а також значного зменшення використання наркотичних препаратів, новонароджені діти, народжені від матерів I групи ($8,80 \pm 0,19$) балів на першій та п'ятій ($9,43 \pm 0,18$) хвилинах, мали достовірно ($p < 0,05$) вищі показники оцінки загального стану за шкалою Апгар. Отже, спінальна анестезія нівелює порушення, спричинені дисфункцією щитоподібної залози, і діти, народжені у цій групі, показують вищі значення оцінки за шкалою Апгар.

Моніторування BIS дозволяє уникнути інтраопераційного пробудження хворого та раціонального використання анестетиків у бік зменшення дози. Така методика контролю дозволяє передбачити і контролювати передчасне інтраопераційне відновлення свідомості і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, а також достовірно зменшити постнаркозну депресію свідомості, дихання і стану новонародженого за шкалою Апгар (у третій групі (3A+ BIS) на п'ятій

хвилині ($9,04 \pm 0,11$) збільшення балу по Апгар на 11% проти ($8,10 \pm 0,12$) балів у контрольній групі (ЗА), ($p < 0,05$). Транзиторний гестаційний гіпертиреоз, який супроводжується вираженою вегетативною реакцією вагітних на періопераційний стрес, негативно впливає на перші хвилини адаптації новонародженого, але на п'ятій хвилині таких відмінностей не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таблиця 6.3 – Оцінка стану новонародженої дитини за шкалою Апгар

Показник	Контр. група (n=30)	I група (n=30)	II група (n=30)	III група (n=30)	IV група (n=30)
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв	$7,78 \pm 0,17$	$8,80 \pm 0,19^*$	$8,25 \pm 0,15$	$8,17 \pm 0,14$	$7,29 \pm 0,12$
Оцінка за шкалою Апгар 5 хв	$8,10 \pm 0,12$	$9,43 \pm 0,18^*$	$8,4 \pm 0,16$	$9,04 \pm 0,11^*$	$8,64 \pm 0,14$
Примітка. * – різниця між дослідною і контрольною групою достовірна ($p < 0,05$).					

Отже, застосування артеріальної осцилографії та BIS – моніторингування дозволяє оптимізувати знеболення під час кесарського розтину з урахування рівня індивідуальної седації та раціонального зменшення дози анестетиків, уникнути інтраопераційного пробудження і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, зменшити постнаркозну депресію свідомості і дихання, покращити оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар.

Основні положення розділу висвітлені в наукових працях автора [31, 69, 118].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гормони щитоподібної залози необхідні для нормальної життєдіяльності всіх органів і систем організму та впливають на клітини усіх тканин. Тиреоїдні гормони мають анаболічний ефект на білковий обмін, катаболічний – на жировий, опосередковано регулюють метаболізм вуглеводів, забезпечують енергетичні процеси, поглинання кисню клітинами, впливають на водно-сольовий баланс, скоротливу здатність міокарда, частоту серцевих скорочень, тонус судин. Дисфункція щитоподібної залози (гіпо- або гіперфункція) належить до числа найпоширеніших ендокринних захворювань у медичній практиці. [119, 146].

В результаті запалення щитоподібної залози значно зростає вивільнення тиреоїдних гормонів, що є частою причиною тиреотоксикозу. Клінічна картина гіпертиреозу варіює в залежності порушення від безсимптомної (субклінічної) до тиреотоксикозу.

Одним із напрямків сучасної анестезіології є пошук найбільш інформативного методу, який відображає глибину анестезії. Одним із таких методів може бути оцінка глибини наркозу за допомогою біспектрального індексу (BIS-моніторингу). Відомо, що надмірно глибока анестезія або, навпаки, інтра-наркозне пробудження не може не позначитися на якості оперативного лікування в цілому, також існує думка про те, що ступінь анестезії залежить від рівня глибини наркозу [163, 187].

Кохранівський огляд в 2014 році дав оцінку чотирьох досліджень (7761 хворих), щодо використання клінічних ознак, прописаних як керівництво до введення в анестезію в стандартній практиці, які показали, що в переважній більшості анестезіологи демонстрували значне зниження обізнаності з

роботою за допомогою BIS моніторингу. Американське товариство анестезіологів (ASA) заявило, що моніторинг церебральної функції має враховувати індивідуальні особливості пацієнтів [163, 217, 233].

Здоров'я нації у світі розглядається як показник цивілізованості держави. Важливим впливом на показники дитячого здоров'я є період пологів і новонародженості. На стан новонародженого після оперативного родорозрішення суттєво впливає якість анестезії та кількість наркотичних середників, які застосовуються при цьому. Тому удосконалення об'єктивного контролю за глибиною наркозу за допомогою BIS моніторингу на нашу думку є перспективним з метою профілактики ускладнень у жінки та новонародженого під час оперативного родорозрішення.

Ще одним сучасним методом оцінки вітальних функцій є спроба провести комп'ютерну обробку частоти варіабельності серцевого ритму. В сучасних наукових дослідженнях описується такий метод, як артеріальна осцилографія [10, 19, 62, 121]. Нами обрано метод артеріальної осцилографії для вивчення ступіня адаптації організму до того чи іншого виду знеболення, що й зумовило доцільність спеціальних досліджень і лягло в основу даної роботи.

Метою нашого дослідження було: на основі вивчення особливостей реакцій різних ланок гомеостазу на дію засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу, оптимізувати процес знеболювання з урахуванням індивідуального рівня седації.

Робота складалась з експериментальної та клінічної частини.

Експериментальна частина роботи присвячена вивченню стану редокс-системи, біохімічних показників крові та ендогенної інтоксикації у експериментальних тварин під впливом різних видів медикаментів для наркозу в експерименті на тлі гіпер- та еутиреозу.

Робота виконана на 60 лабораторних білих щурах, які утримувались у стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного

університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. Дослідження виконане на статевозрілих безпородних білих щурах-самцях з масою тіла (160 ± 5) г.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: I група – інтактна (10 щурів); II група тварини, яким був змодельований експериментальний гіпертиреоз (10 щурів); III – тварини, яким вводили тіопентал-натрію на тлі еутирозу (10 щурів); IV – тварини, які отримували тіопентал-натрію на тлі експериментального гіпертирозу (10 щурів); V група – тварини, яким вводили дексмететомідин на тлі еутирозу (10 щурів), VI група – тварини, яким вводили дексмететомідин на тлі експериментального гіпертирозу (10 щурів).

Гіпертиреоз моделювали шляхом інтрагастрального введення L-тироксину в 1 % розчині крохмалю у дозі 200 мкг/кг щоденно протягом 21-го дня [64]. Тіопентал натрію вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 20 мг/кг маси тіла щурів [101]. Дексмететомідину гідрохлорид вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 1 мкг/кг маси тіла експериментальних тварин [74,89].

Експериментальний гіпертиреоз у тварин спричиняв достовірне збільшення частоти серцевих скорочень та дихальних рухів (у 1,3 раза), що зберігалось в динаміці (на 5 та 10 хвилинах) застосування як тіопенталу натрію так і дексмететомідину. На противагу дії тіопенталу натрію, який спричиняв тахікардію і тахіпноє, при седації дексмететомідином на 30 та 60 хв частота дихання знижувалась до показників еутирозу і залишалась стабільною впродовж дії анестезії ($p < 0,05$). При гіпертиреозі кардіоінтервалометрія показала зростання показників варіабельності серцевого ритму, які вказували на посилення адренергічного впливу на серце, але в групі з дексмететомідином ці коливання були незначні (8-9 %, $p > 0,05$). Такі патологічні стани, як шок, оперативне втручання, чи інші, які потребують наркотизації пацієнта, зазвичай, в своєму патогенезі включають стресорну

реакцію у пацієнта. Оскільки активація парасимпатичної ланки автономної нервової системи часто є лімітуючим фактором розвитку пошкодження за умов дії стресу, то очевидним є факт, що обмеження вагусної реакції на тлі гіпертиреозу, в тому числі при введенні тіопенталу, буде сприяти деструктивним процесам в органах і системах. Дексмедетомідин в нашому дослідженні показав як самостійно, так і на тлі гіперфункції щитовидної залози досить обнадійливий результат – він не обмежує можливих протекторних впливів з боку парасимпатичної нервової системи.

З огляду на такі порушення балансу між парасимпатичною та симпатичною ланками автономної нервової системи логічними і цілком закономірними є виявлені зміни частоти серцевих скорочень. У еутиреоїдних щурів відсутність сумарного порушення такого балансу (відсутність достовірних змін індексу напруження) не викликало достовірних змін частоти серцевих скорочень у відповідь на введення тіопенталу-натрію (група III) та дексмедетомідину (група V) (хоча слід відмітити, що у цих групах спостерігалась тенденція до зниження абсолютних значень аналізованої величини). Розвиток гіпертиреозу супроводжувався відповідно максимальним зростанням частоти серцевих скорочень (на 25,3 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем) – до рекордних абсолютних значень 609 ± 12 . Хоч і збільшення частоти серцевих скорочень у тварин з гіпертиреозом, що отримували тіопентал-натрію (група IV) становило 31,9 % ($p < 0,05$), проте абсолютні значення аналізованої величини були нижчі від контрольних щурів з гіпертиреозом (що очевидно пов'язано із вже згаданою тенденцією до зниження під впливом досліджуваних наркозних засобів). У групі тварин з гіперфункцією щитовидної залози при застосуванні дексмедетомідину (група VI) збільшення частоти серцевих скорочень було найменш виражене – 18,6 % ($p < 0,05$). Проте слід зазначити, що при цьому абсолютні значення достовірно не відрізнялись від повністю інтактних тварин, що можна трактувати, як найоптимальніші умови функціонування серця за досліджуваних умов.

Отже, високий рівень гормонів щитовидної залози суттєво порушує регуляцію автономною нервовою системою за застосування засобів для наркозу. Так тіопентал-натрію за умов гіпертиреозу послаблює ефекти блукаючого нерва та викликає посилення адренергічних впливів на серце через переважно гуморальні канали, що супроводжується досить високими абсолютними значеннями частоти серцевих скорочень і може становити небезпеку під час хірургічних маніпуляцій. Застосування сучасного засобу дексмедетомідину не виявило впливу на парасимпатичну регуляцію в умовах гіпертиреозу, і завдяки симпатолітичним властивостям дозволило досягти оптимального рівня компенсації регуляції серцево-судинної діяльності за цих умов у щурів.

Гіпертиреоз та засоби для наркозу негативно впливали на функціональний стан печінки: активність Алт та Аст зростала у порівнянні з інтактними тваринами на 25-34 % ($p < 0,05$), кислої фосфатази – на 32 %, лужної фосфатази – на 6,4 %, гомоцистеїну – в 1,3–1,7 раза; рівні ТБК-активних продуктів зростали в 1,8–1,9 раза ($p < 0,05$); вміст супероксиддисмутази знизилась у 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$); вміст відновленого глутатіону знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$), глутатіон-пероксидази – у 1,7 раза ($p < 0,05$), глутатіон-редуктази – в 1,4 раза ($p < 0,05$), церулоплазміну – в 1,5 раза ($p < 0,05$), рівень молекул середньої маси (1) зріс на 28 % ($p < 0,05$), а молекул середньої маси (2) – в 38 % ($p < 0,05$). Відмічено суттєве зростання рівнів Ig A, G та I M (у 1,2–1,3 раза) відносно здорових тварин, причому на тривале хронічне перенасичення організму тиреоїдними гормонами цей вплив був сильнішим, ніж короткочасна дія засобів для наркозу.

У клінічну частину дослідження було включено 150 вагітних жінок, яким було проведено планове оперативне родорозрішення. Всі вагітні були розділені на групи в залежності від функціонального стану щитоподібної залози та виду знеболювання, яке було застосоване під час виконання родорозрішення кесарським розтином. До першої групи (CA) ввійшло 30

вагітних без патології щитоподібної залози, яким плановий кесарський розтин проводився під спінальною анестезією. Другу групу склали 30 пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (ТГТ) в I триместрі вагітності, яким кесарський розтин проводився під спінальною анестезією (СА+ТГТ). До третьої групи ввійшло 30 пацієнтів без патології щитоподібної залози, оперативне втручання яким проводилось під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора (ЗА+BIS). До четвертої групи (ЗА+BIS+ТГТ) ввійшло 30 пацієнок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом (I триместрі вагітності), яким операція кесарського проводилась під загальним знеболюванням з контролем рівня глибини наркозу за допомогою BIS монітора. Контрольну групу (ЗА) склали 30 жінок без патології ЩЗ, яким операція кесарського розтину проводилась під загальним наркозом з класичним методом контролю адекватності загальної анестезії (збільшення частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, сльозотечі та реакції на подразники).

Критеріями для включення пацієнок у дослідження були покази до планового оперативного родорозрішення в терміні гестації 38-39 тижнів.

Критеріями виключення були: відмова пацієнтів від участі у дослідженні, зловикористання будь-якої локалізації, тяжка хронічна екстрагенітальна патологія, прееклампсія та еклампсія вагітних, синдром затримки розвитку плода, передчасні пологи, багатоплідна вагітність.

Усім вагітним (100 %) з підозрою на транзиторний гестаційний тиреотоксикоз був виставлений попередній діагноз – ранній гестоз вагітних. У 19 (31,6 %) патологічний стан супроводжувався тошнотою і блювотою до 10 разів на добу, а у 41 (68,4 %) – тошнота і блювання турбували до 5 разів на добу, що було приводом до госпіталізації у стаціонар та додаткового обстеження.

У групі пацієнти із транзиторним гестаційним тиреотоксикозом у першому триместрі вагітності рівень ТТГ був в середньому – $(0,21 \pm 0,08)$ мМЕ/л проти $(1,86 \pm 0,51)$ мМЕ/л у вагітних контрольної групи (еутиреоз), ($p < 0,05$). У цій групі пацієнтів реєструвався підвищений рівень вільного Т4 – $(2,65 \pm 0,38)$ нг/дл, який достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від групи здорових вагітних $(0,93 \pm 0,27)$ нг/дл.

Щодо інших обстежень, то в рівнях Т3 вільний, антитіла до тиреопероксидази та рецепторів ТТГ відмінностей не було знайдено ($p > 0,05$).

У частини пацієнтів (31,6 %) проводили корекцію гормональних порушень за допомогою тиростатика (тіамазол) до показників лабораторного еутиреозу, а у другій частині пацієток (68,4 %) лабораторний еутиреоз досягали завдяки застосуванню симптоматичної (інфузійної дезінтоксикаційної) терапії. Контроль гормонів щитоподібної залози проводився 1 раз в 4-6 тижнів або за необхідністю. При визначенні рівня гормонів щитоподібної залози в третьому триместрі вагітності достовірних відмінностей між показниками вагітних контрольної групи та дослідної виявлено не було ($p > 0,05$).

Обстежені були у віці від 22 до 30 років, масою тіла (65 ± 10) кг. Середній вік пацієток в дослідній групі становив $24,94 \pm 0,59$ роки, а в контрольній $(25,26 \pm 0,62)$ років ($p > 0,05$). За статурою тіла з нормостенічною тілобудовою було 78,34 % пацієток, гіперстенічною – 12,40 % та гіпостенічною – 9,26 %.

Метод знеболювання визначався за бажанням жінки та відсутністю протипоказань. Класичними протипоказаннями до нейроаксіальних методів знеболення були: великі хірургічні втручання на спині в анамнезі; високий ступінь ожиріння і анатомічні особливості, що робили неможливою ідентифікацію топографічних орієнтирів, перенесені або наявні захворювання ЦНС.

Знеболення кесарських розтинів із застосуванням загальної анестезії під час операцій кесарського розтину знизилась в 1,6 раза (з 97,08 % до 61,45 %), частка регіонарного знеболення зросла в 13,2 раза (з 2,92 % до 38,50 %), а регіональні знеболення в пологах складають на сьогодні 52,4 % пологів. За десять проаналізованих років відсоток кесарських розтинів знизився від 23 % у 2007 році до 17 % у 2016 році.

Традиційне інтраопераційне спостереження за станом пацієнтів за частотою серцевих скорочень, середнім артеріальним тиском та сатурацією киснем крові показало незначні коливання на різних етапах операцій, але достовірно не відрізнялися між показниками різних груп.

Проаналізувавши такий показник моніторингу пацієнток, як частоту серцевих скорочень (ЧСС) перед кесарським розтином відмічаємо середній показник в контрольній групі – $(75,928 \pm 3,49)$ уд./хв, в I групі $(77,23 \pm 5,43)$ уд./хв та в III групі – $(76,12 \pm 3,59)$ уд./хв. ($p > 0,05$), тоді як у II групі – $(101,23 \pm 5,22)$ уд./хв та в четвертій групі – $(103,12 \pm 4,62)$ уд./хв., ($p < 0,05$), що свідчить про посилену реакцію вегетативної нервової системи на передопераційний стрес у жінок з гестаційним транзиторним тиреотоксикозом в анамнезі. Під час наркозу частота серцевих скорочень (ЧСС) в контрольній групі була $(87,64 \pm 5,31)$ уд./хв., але достовірно не відрізнялась від показників інших груп: I та II групи ($(79,23 \pm 4,34)$ уд./хв. та $(88,33 \pm 4,13)$ уд./хв. відповідно) та III та IV групах ($(84,15 \pm 4,05)$ уд./хв. та $(93,15 \pm 3,91)$ уд./хв. відповідно) ($p > 0,05$). При оцінці вітальних функцій жінок в ранньому післяопераційному періоді після переведу у палату інтенсивного спостереження у жінок четвертої групи при загальному знеболенні зафіксовано посилене серцебиття – $(94,64 \pm 2,48)$ уд./хв. при гестаційному транзиторному тиреотоксикозі на противагу показників у жінок II групи – $(84,22 \pm 2,34)$ уд./хв, ($p < 0,05$), що може свідчити про позитивний вплив спінальної анальгезії на стан функціональної активності серцево-судинної системи жінки.

Сатурація киснем крові перед кесарським розтином становила в контрольній групі ($98,68 \pm 2,34$) % і достовірно не відрізнялася від показників інших груп. Під час наркозу та після пробудження показники SpO_2 у різних групах були на рівні контрольної групи, ($p > 0,05$).

Застосування BIS моніторингу забезпечило зменшення витрат тіопенталу натрію на 28,8 %, фентанілу на 5,6 %, кетаміну на 22 % порівняно з традиційним методом контролю глибини седатії. Вплив гіперфункції щитоподібної залози проявлявся збільшенням індексу поверхневої анестезії на 23,3 % ($(6,13 \pm 0,59)$ % проти $(4,97 \pm 0,45)$ % при еутиреозі) та збільшенням індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($(8,77 \pm 0,48)$ % проти $(7,22 \pm 0,61)$ % відповідно при еутиреозі ($p < 0,05$)). У групі з гестаційною гіпертироксемією відмічалось збільшення витрат тіопенталу натрію, фентанілу та кетаміну відповідно на 12,7 %, на 5,6 %, на 15,6 %. Кількість сибазону для премедикації у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірно зростала на 24,7 % ($p < 0,05$).

Використання BIS-моніторингу дозволило нам реєструвати стан свідомості в обстежених пацієнтів і розрахувати часовий індекс поверхневої анестезії (значення BIS вище 60), відношення тривалості підвищення/зниження показників до загальної тривалості операції і надмірно глибокого рівня зниження свідомості (значення BIS нижче 40). В середньому часовий індекс поверхневої анестезії склав в III групі $(4,97 \pm 0,451)$ %, у групі IV – $(6,13 \pm 0,59)$ %, а часовий індекс надмірно глибокої анестезії в III групі склав $(7,22 \pm 0,61)$ %, тоді як у IV групі – $(8,77 \pm 0,48)$ %, ($p < 0,05$). Тобто, вплив на органи і системи проблеми функціональної активності ЩЗ проявлялися збільшенням індексу поверхневої анестезії на 23,3 % та збільшенням індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($p < 0,05$).

Середня тривалість часу від проведення екстубації та переводу пацієнток у післяопераційну палату була менше на 15,9 % у пацієнтів із

використанням запропонованого нами моніторування індивідуального рівня седатції порівняно з контрольною групою (еутиреоз).

Вимірювання артеріальних осцилограм проводилося в два етапи: 1й до початку операції (розрізу шкіри) на операційному столі та 2й-на найбільш травматичному етапі операції.

Аналіз артеріальних осцилограм проводився по стандартних показниках. Аналіз осцилограм включав в себе 8 критеріїв: 1) динаміка зростання та спадання амплітуди осциляцій; 2) наявність порушень ритмічності осциляцій; 3) наявність дрібних осциляцій на початку компресії; 4) кількість екстремальних осциляцій; 5) кількість максимальних за амплітудою осциляцій (у фазі максимальної компресії плеча під час діастоли); 6) форми верхніх екстремумів осциляцій на початку компресії, 7) динаміка зміни площі висхідної частини осциляцій, 8) динаміка зміни площі низхідної частини осциляцій. З цією метою проведено аналіз осцилограми з двох сторін від осі X та аналіз відношення тривалості висхідної частини осциляції (анакроти) до тривалості усієї хвили. Оцінено характер порушення ритму серцевої діяльності (тривалість, частота і місце його появи), зміни тривалостей осциляцій окремо між її максимальними та мінімальними екстремумами.

Аналіз артеріальних осцилограм виявив до операції у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірне зростання низькочастотних хвиль (LF) на 25% та дуже низькочастотних хвиль (VLF) на 35 %, що дозволяє при рутинному передопераційному огляді виділити групу жінок з надлишковою активацією симпатичної нервової системи та ризиком ускладнень під час знеболювання кесарського розтину.

Застосовуючи метод артеріальної осцилографії перед операцією можна визначити групу пацієнтів з ризиком порушень регуляції вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи і, відповідно до результатів, вибрати оптимальний метод знеболювання.

Застосування артеріальної осцилографії та BIS-моніторування дозволяє оптимізувати знеболення під час кесарського розтину з урахуванням рівня індивідуальної седації та раціонального зменшення дози анестетиків, уникнути інтраопераційного пробудження і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, зменшити постнаркозну депресію свідомості і дихання, покращити оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар.

Застосовуючи метод артеріальної осцилографії перед операцією можна достовірно визначити групу ризику пацієнтів з ризиком порушень регуляції вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи і, відповідно до результатів, вибрати оптимальний метод знеболювання.

Зростання таких показників артеріальної осцилографії як низькочастотних хвиль (LF) на 25% та дуже низькочастотних хвиль (VLF) на 35 % можуть служити маркерами надлишкової активації симпатичної нервової системи та ризику ускладнень під час знеболювання. У цій групі жінок доцільно застосування спінальної анестезії, а при появі протипоказань до провідникової анестезії, загальний наркоз проводити під контролем BIS-монітору в якості обов'язкового методу контролю глибини індивідуального знеболення при операції кесарського розтину.

Аналізуючи частоту ранніх післяопераційних побічних реакцій пов'язаних із знеболенням (табл. 6.2) варто відзначити, що нудота відзначалася у 12 (39,96 %) пацієток третьої групи і в 14 (46,66 %) контрольної групи, (0,05), що свідчить, що застосування BIS-монітору зменшує медикаментозне навантаження на пацієнтку і позитивно впливає на суб'єктивні відчуття жінки в ранньому післяопераційному періоді.

Побічна реакція у вигляді блювання спостерігалася у 6 (20,00%) контрольної групи, 3(10,00 %) – першої групи, 6(20,00 %) – другої групи, 5 (16,66 %) пацієток III групи та 7 (23,33 %) четвертої групи. Отже, дисфункція щитоподібної залози негативно впливає на ускладнення в

ранньому післяопераційному періоді і супроводжується вищим відсотком блювання.

За умови еутирозу спінальна анестезія (4(13,33 %)) достовірно нижче спричиняє головні болі у порівнянні з загальною анестезією (6(20,00 %), $p < 0,05$). Патологія щитоподібної залози сприяла зростанню ($p < 0,05$) відсотку пацієнтів з головним болем у післяопераційному періоді у четвертій групі (8(26,66 %)). Головні болі турбували 4 (13,33 %) I групи, 7(23,33 %) II групи, 5(16,66 %), III групи, та 6 (20,00 %) контрольної групи. Спінальна анестезія проявляла кращу дію на жінок з дисфункцією щитоподібної залози (5 (16,66 %)), ніж загальне знеболенням (8 (26,66 %)). Застосування BIS-монітору зменшувала прояви головних болей на 10,00 % порівняно із традиційним спостереженням за глибиною наркозу.

Також можна зробити висновок, що у пацієток, яким був проведений інтраопераційний контроль глибини наркозу за допомогою BIS моніторингу, реєструвалось зменшення ранніх післяопераційних побічних реакцій після наркозу.

в результаті оптимального застосування засобів для наркозу, а також значного зменшення використання наркотичних препаратів, новонароджені діти, народжені від матерів I групи ($8,80 \pm 0,19$) балів на першій та п'ятій ($9,43 \pm 0,18$) хвилинах, мали достовірно ($p < 0,05$) вищі показники оцінки загального стану за шкалою Апгар. Отже, спінальна анестезія нівелює порушення, спричинені дисфункцією щитоподібної залози, і діти, народжені у цій групі, показують вищі значення оцінки за шкалою Апгар.

Моніторування BIS дозволяє уникнути інтраопераційного пробудження хворого та раціонального використання анестетиків у бік зменшення дози. Така методика контролю дозволяє передбачити і контролювати передчасне інтраопераційне відновлення свідомості і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, а також достовірно зменшити постнаркозну депресію свідомості, дихання і стану

новонародженого за шкалою Апгар (у третій групі (3A+ BIS) на п'ятій хвилині ($9,04 \pm 0,11$) збільшення балу по Апгар на 11% проти ($8,10 \pm 0,12$) балів у контрольній групі (3A), ($p < 0,05$)). Транзиторний гестаційний гіпертиреоз, який супроводжується вираженою вегетативною реакцією вагітних на періопераційний стрес, негативно впливає на перші хвилини адаптації новонародженого, але на п'ятій хвилині таких відмінностей не спостерігалось ($p > 0,05$).

Впровадження в клінічну практику неінвазивного BIS-моніторингу та артеріальної осцилографії дозволяє в 1,2-1,5 рази знизити кількість використаних препаратів для знеболювання, адекватно визначати глибину наркозу, знизити кількість ранніх та пізніх ускладнень, ефективно та безпечно для матері і плода використовувати засоби для наркозу.

Визначено значимі шанси ризику розвитку ускладнень нестабільності гемодинаміки під час знеболювання та формування груп підвищеного ризику ймовірного розвитку даної патології. Проведені дослідження дозволили удосконалити тактику об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації.

Виявлені в експерименті закономірності відхилень в гемодинамічних зрушеннях в серцево-судинній системі, реакції центральної нервової системи на дію засобів для наркозу в умовах експериментального гіпер- та еутиреозу дозволили обґрунтувати доцільність застосування об'єктивного моніторингу для контролю рівня індивідуальної седації, що дало можливість оптимізації знеболювання хворих, перебігу раннього післяопераційного періоду.

Отже, проведене дослідження дозволило апробувати і впровадити удосконалену оптимізовану програму об'єктивної та суб'єктивної оцінки глибини наркозу за рівнем індивідуальної седації при оперативному родорозрішенні.

ВИСНОВКИ

У дисертації вивчено вплив різних засобів для наркозу в умовах експериментального тиреотоксикозу на реакцію різних ланок гомеостазу та наведено нове вирішення актуального наукового завдання оптимізації знеболювання оперативного родорозрішення з урахуванням індивідуального рівня седації.

1. Експериментальний гіпертиреоз у тварин спричиняв достовірне збільшення частоти серцевих скорочень та дихальних рухів (у 1,3 раза), що зберігалась в динаміці (на 5 та 10 хвилинах) застосування як тіопентал натрію так і дексмететомідину. На противагу дії тіопенталу натрію, який супроводжувався тахікардією і тахіпноє, при седації дексмететомідином на 30 та 60 хв, частота дихання знижувалась до показників еутирозу і залишалась стабільною впродовж дії анестезії ($p < 0,05$). При гіпертиреозі кардіо-інтервалометрія показала зменшення варіаційного розмаху (ΔX) на 27 % ($p < 0,05$), величини моди M_o на 21 % ($p < 0,05$), що вказує на посилення адренергічного впливу на серце, але в групі з дексмететомідином спостерігалось зниження показників на 8-9 % ($p < 0,05$).

2. Гіпертиреоз та засоби для наркозу негативно впливали на функціональний стан печінки: активність аламініотрансферази у порівнянні з інтактними тваринами зростала на 25,34 % ($p < 0,05$); кислої фосфатази – на 32 %, лужної фосфатази – на 6,4 %, гомоцистеїну – в 1,3-1,7 раза; рівні ТБК-активних продуктів зростали в 1,8–1,9 раза ($p < 0,05$), активність супероксиддисмутази знизилась у 1,4-1,7 раза ($p < 0,05$); вміст відновленого глутатіону знизився в 1,5 раза ($(1,87 \pm 0,01)$ ммоль/л, $p < 0,05$), глутатіонпероксидази – у 1,7 раза ($(0,087 \pm 0,015)$ ммоль/л, $p < 0,05$) глутатіонредуктази – в 1,4 раза ($(0,064 \pm 0,007)$ ммоль/л, $p < 0,05$), церулоплазмину в 1,5 раза ($(13,58 \pm 0,18)$ мг/л, $p < 0,05$), рівень молекул середньої маси (1) зріс на 28% ($p < 0,05$), а молекул середньої маси (2) – в 38 % ($p < 0,05$), суттєве

зростання рівня Ig A, G та I M у 1,2–1,3 раза відносно здорових тварин, причому на тривале хронічне перенасичення організму тиреоїдними гормонами цей вплив був сильнішим, ніж короткочасна дія засобів для наркозу.

3. За десять проаналізованих років частка загальної анестезії з використання ШВЛ під час операцій кесарського розтину знизилась в 1,6 раза (з 97,08 % до 61,45 %), частка регіонарного знеболення зросла в 13,2 раза (з 2,92 % до 38,50 %), відсоток кесарських розтинів коливався від 23 % (2007) до 17 % (2016), а регіональні методи знеболення в пологах складають на сьогодні 52,4% пологів.

4. Традиційне інтраопераційне спостереження за станом пацієнтів за частотою серцевих скорочень, середнім артеріальним тиском та сатурацією киснем крові показала незначні коливання на різних етапах операцій, але достовірно не відрізнялася між показниками різних груп. Застосування BIS моніторингом забезпечило зменшення витрат тіопенталу натрію на 28,8 %, фентанілу на 5,6 %, кетаміну на 22 % порівняно з традиційним методом контролю глибини седатії. Вплив гіперфункції щитоподібної залози проявлявся збільшенням індексу поверхневої анестезії на 23,3 % ($(6,13 \pm 0,59)$ % проти $(4,97 \pm 0,45)$ % при еутиреозі), та збільшенням індексу надмірно глибокої анестезії на 21,5 % ($(8,77 \pm 0,48)$ % проти $(7,22 \pm 0,61)$ % відповідно при еутиреозі, $(p < 0,05)$). В групі з гестаційною гіпертироксемією відмічалось збільшення витрат тіопенталу натрію, фентанілу та кетаміну відповідно на 12,7 %, на 5,6 %, на 15,6 %. Кількість сибазону для премедикації у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом достовірно зростала на 24,7 % ($p < 0,05$). Середня тривалість часу від проведення екстубації та переводу пацієнток у післяопераційну палату була менше на 15,9 % у пацієнтів із використанням запропонованого нами монітування індивідуального рівня седатії у порівнянні з контрольною групою.

5. Аналіз артеріальних осцилограм виявив достовірне зростання індексу напруги до операції на 35 % та величини Моди (з 5,2 % до 21,4 %) у групі жінок з транзиторним гестаційним тиреотоксикозом, що дозволяє при рутинному передопераційному огляді виділити групу жінок з надлишковою активацією симпатичної нервової системи та ризиком ускладнень під час знеболювання кесарського розтину.

6. Застосування артеріальної осцилографії та BIS-моніторингу дозволяє оптимізувати знеболення під час кесарського розтину з урахування рівня індивідуальної седатії та раціонального зменшення дози анестетиків в 1,2-1,5 рази, уникнути інтраопераційного пробудження і скоротити час відновлення свідомості у ранньому післяопераційному періоді, зменшити постнаркозну депресію свідомості і дихання, покращити оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар на 11 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Застосовуючи метод артеріальної осцилографії перед операцією можна достовірно визначити групу ризику пацієнтів з ризиком порушень регуляції вегетативної нервової системи та серцево-судинної системи і, відповідно до результатів, вибрати оптимальний метод знеболення.

Зростання індексу напруги до операції на 35 % є маркером надлишковою активацію симпатичної нервової системи та ризиком ускладнень під час знеболювання. Такій групі жінок доцільно застосування спінальної анестезії, а при появі протипоказань до провідникової анестезії, загальний наркоз проводити під контролем BIS-монітору в якості обов'язкового методу контролю глибини індивідуального знеболення при операції кесарського розтину.

Впровадження в клінічну практику неінвазивного BIS- моніторингу та артеріальної осцилографії дозволяє в 1,2-1,5 рази знизити кількість використаних препаратів для знеболювання, адекватно визначати глибину наркозу, знизити кількість ранніх та пізніх ускладнень, ефективно та безпечно для матері і плода використовувати засоби для наркозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акимов О. Е., Мищенко А. В., Костенко В. О. Коррекция суспензией нанодисперсного оксида кремния оксидационного стресса в сердце крыс при нитратно-фторидной интоксикации. *Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины* : сб. науч. ст. Гродно, 2020. Т. 10. С. 3–13.
2. Акімов О. Є., Міщенко А. В., Костенко В. О. Корекція оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів ентеросорбентами різних класів за умов хронічної нітратно-фторидної інтоксикації. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019, Т. 19, № 2. С. 103–106.
3. Активность глутатионовой антиоксидантной системы при действии мелаксена и вальдоксана на фоне гипертиреоза у крыс / М. В. Горбенко, Т. Н. Попова, К. К. Шульгин, С. С. Попов. *Биомедицинская химия*. 2013. Т. 59, Вып. 5. С. 541–549.
4. Аметов А. С., Кониева М. Ю, Лукьянова И. В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 11. С. 660–663.
5. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. / В. І. Ткаченко, Я. А. Максимець, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14, № 3. С. 279–284.
6. Анестезиологическое обеспечение при операциях на щитовидной железе / И. Е. Голуб, С. Б. Пинский, О. В. Колбасеева, Е. Н. Иванкова. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011. Т. 100, № 1. С. 93–95.
7. Антонишин І. В., Марущак М. І., Денефіль О. В. Стан пероксидного окиснення ліпідів при експериментальному дієтіндукованому аліментарному ожирінні. *Медична хімія*. 2014. Т. 16, № 3. С. 61–65.

8. Артюшкина В. К., Сологуб Д. В. Предоперационный стресс: психологические особенности пациентов с учетом возрастных и гендерных различий. *Российская оториноларингология*. 2012. № 1. С. 24–29.
9. Безкоровайна Г. О., Кліщ І. М., Хара М. Р. Варіабельність серцевого ритму в щурів різної статі при розвитку адреналін-індукованого некрозу міокарда на тлі світлового десинхронозу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, № 1. С. 10–16.
10. Буй М. З., Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2011. № 6 (92). С. 69–75.
11. Бранован И., Дрозд В. Скрининг заболеваний щитовидной железы среди проживающих в США лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС. *Эндокринология*. 2011. Т. 16, № 1. С. 13–20.
12. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах..М. : Медицина, 1972. 252 с.
13. Вадзюк Ю. С. Оптимізація фармацевтичного забезпечення хворих з патологією щитоподібної залози : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : 15.00.01. Львів, 2017. 26 с.
14. Вакуленко Д. В. Інформаційна система морфологічного, часового, частотного та кореляційного аналізу артеріальних осцилограм у фізичній реабілітації. Тернопіль : ТДМУ, 2015. 212 с.
15. Вакуленко Д. В. Применение информационной технологии спектрального метода анализа артериальных осциллограмм для изучения адаптационных механизмов организма. *Science and world, International scientific journal*. 2015. № 9 (25). С. 19–23.
16. Васютина М. Л., Смырнова С. В. Сравнительный анализ препаратов, используемых для общей анестезии у крыс. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2015. № 86, ч. 1. С. 41–43.

17. Вегетативні та психосоматичні розлади у жінок під час вагітності / В. В. Камінський та ін. *Семейная медицина*. 2018. № 3. С. 129–137.
18. Воробьев К. П., Митрохин К. В. Изменения частоты пиков спектра сердечного ритма на этапах предоперационного стресса. *Университетская клиника*. 2017. № 4-1. С. 27–30.
19. Воротинцев С. И., Кузьменко Т. С., Данилюк М. Б. Вибір методу анестезії в залежності від типу кровообігу при операціях на щитоподібній залозі у хворих з ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 3. С. 109–113
20. Габриэлян Н. И., Липатова В. И. Определение содержания средомолекулярных пептидов в сериале. *Лабораторное дело*. 1984. № 3. С. 138–140.
21. Гавриленко Г. В., Струк Ю. В., Губкин И. М. Послеоперационная тошнота и рвота у больных с тиреотоксикозом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2010. Т. 3, № 2. С. 160–161.
22. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. № 3. С. 33–36.
23. Гафійчук С. М., Генік Н. І. Порушення менструальної функції та основні показники гормонального та метаболічного гомеостазу у дівчаток-підлітків на тлі ендемічного зобу. *Архів клінічної медицини*. 2020. Т. 26, № 1. С. 10–13.
24. Генік Н. І., Якимчук Н. В. Особливості психологічного компонента гестаційної домінанти у жінок із порушенням репродуктивного здоров'я. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2019. Т. 5, № 2. С. 25–28.
25. Годовалов А. П. Адренергическая регуляция иммунной системы при тиреотоксикозе и взаимодействие агонистов адренорецепторов с тироксином in vitro : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.03.09. Пермь, 2011. 24 с.

26. Горобейко М. Б. Профилактика, диагностика и лечение послеоперационных парезов гортани после вмешательств на щитовидной железе. *Здоров'я України. Тематичний номер. «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»*. 2012. № 1. С. 50–51.

27. Дагеш Атеф, Кобеляцкий Ю. Ю. Влияние неадекватной анестезии на состояние высших психических функций в раннем послеоперационном периоде. *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 4. С. 103–105.

28. Денефіль О. В. Автономна регуляція в осіб 17-21 року з недостатньою, нормальною і надлишковою масою тіла за різних типів медико-метеорологічної ситуації. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2010. № 2. С. 42-47.

29. Денефіль О. В., Болюх О. О., Рябоконт С. С, Кулянда О. О. Спектральний аналіз серцевого ритму у молодих людей різної статі з різними рівнями невротичності, депресивності та емоційної лабільності. *Art of Medicine*. 2020. № 1 (13). С. 75–80.

30. Дзецюх Т. І., Кліщ І. М. Вплив комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагілату на показники ендогенної інтоксикації в щурів із гострим пародонтитом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу. *Медична хімія*. 2013. Т. 15, № 4. С. 35–40.

31. Ефективність та вплив епідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових пологів / О. В. Олійник, А. В. Бойчук, А. Л. Семків, О. М. Якимчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 140–143. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.2.4806>

32. Єлінська А. М., Костенко В. О. Поєднана дія кверцетину та модуляторів редокс-чутливих чинників на показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов внутрішньоочеревинного та внутрішньо ясенного введення ліпополісахариду

salmonella typhi. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020. Т. 20, № 1. С. 13–16.

33. Забродин В. А., Толстенкова Е. С., Васильева О. А. Сравнительно-морфологическое исследование щитовидной железы млекопитающих животных и человека. *Морфология*. 2011. Т. 140, № 4. С. 27–31.

34. Заривчацкий М. Ф. Система интраоперационной и периоперационной безопасности при хирургическом лечении доброкачественных заболеваний щитовидной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010. Т. 169, № 1. С. 77–79.

35. Зарічна О. Й., Шкляр Х. І., Кліщ І. М. Особливості зміни показників прозапальних цитокінів у щурів із модельованим галактозаміновим гепатитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019. № 1. С. 20–25.

36. Захворюваність на рак щитоподібної залози населення України після аварії на ЧАЕС / М. М. Фузік та ін. *Довкілля та здоров'я*. 2014. № 2. С. 62–69.

37. Зміна деяких показників антиоксидантної системи в щурів з токсичним ураженням ацетамінофеном на тлі цукрового діабету 2 типу / О. Б. Фурка, І. Б. Івануса, М. М. Михалків, І. М. Кліщ. *Медична хімія*. 2017. Т. 19, № 1. С. 25–30.

38. Иванкова Е. Н., Ерошевич Ф. Н. Варианты общей анестезии при оперативном лечении больных по поводу зоба. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010. № 5. С. 58–61.

39. Інформаційні технології вивчення адаптаційної здатності серцево-судинної системи до фізичного навантаження за морфологічним, часовим та спектральним аналізом осцилограм / В. П. Марценюк, Д. В. Вакуленко, Л. О. Вакуленко. *Медична інформатика та інженерія*. 2015. № 4. С. 36–43.

40. Колесова О. Е., Маркин А. А., Федорова Т. Н. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах. *Лабораторное дело*. 1984. № 9. С. 540–546.

41. Кардиореспираторные нагрузочные тесты в предоперационной оценке хирургического риска у больных старшего возраста / Т. Ю. Кулагина, В. И. Стамов, В. В. Никода, Т. Н. Добровольская. *Анестезиология и реаниматология*. 2013. № 2. С. 25–30.

42. Карпенко Ф. Е. Метод определения артериального давления по осциллограмме. *Взгляд молодых на проблемы региональной экономики – 2017* : материалы Всероссийского открытого конкурса студентов вузов и молодых исследователей. Тамбов, 2017. С. 432–438.

43. Королюк М. А. Метод определения активности каталази. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–18.

44. Кліщ І. М., Верба Р. В. Використання стовбурових клітин з пуповинної крові для корекції порушень ендогенної інтоксикації у щурів з гострим поширеним перитонітом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*. 2017. № 3. С. 35–42.

45. Кліщ І. М., Забігайло Ю. С. Експертна оцінка призначення препаратів для фармакотерапії захворювань щитоподібної залози. *Клінічна фармація*. 2015. Т. 13, № 3. С. 37–42.

46. Кліщ І. М., Якимчук О. М. Вплив тиреоїдних гормонів та засобів для наркозу на обмін фолатів в організмі щурів в експерименті. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 137–139. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11499>

47. Комиссаров В. И., Масалева И. О. Особенности межполушарной асимметрии взаимоотношений ээг проекционных зон коры головного мозга в условиях предоперационного стресса. *Ассиметрия*. 2012. Т. 6, № 3. С. 16–22.

48. Кравців В. В., Шідловський В. О., Шідловський О. В. Тиреотоксична кардіоміопатія та серцева недостатність у хворих на токсичний зоб. Зміни після хірургічного лікування *Галицький лікарський вісник*. 2016. Т. 23, № 3 (2). С. 31–33.

49. Кравченко В. І., Постол С. В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. № 3 (35). С. 26–31.

50. Колб В. С., Камишников В. С. Определение активности церулоплазмينا в крови. Москва : Белорусь, 1976. 312 с.

51. Круглікова Г. О., Штутман У. М. Методи визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. *Український біохімічний журнал*. 1976. Т. 68, № 2. С. 223–228.

52. Левина А. А., Мелик-Нубаров Н. С., Казюкова Т. В. Разработка иммуноферментного метода для определения витамина В12 и фолиевой кислоты. *Биомедприбор–2000* : тез. докл. конф. М. : 2000. URL: https://mks.ru/library/conf/biomedpribor/2000/sec05_21.html

53. Маковой В. И. Сравнительная оценка методов предоперационной подготовки и вариантов анестезии у больных токсическим зобом. *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 3. С. 24–27.

54. Марущак М. І. Роль активних форм кисню у розвитку і прогресуванні гострого ураження легень в експерименті. *Медична хімія*. 2012. Т. 14, № 1. С. 104–108.

55. Марущак М. І., Мялюк О. П., Кліщ І. М. Експериментальне аліментарне ожиріння: апоптоз, антиоксидантна система, макро- і мікроелементи в тканині печінки. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 4. С. 29–33.

56. Меньков А. В. Оптимизация результатов хирургического лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. № 8. С. 96–106.

57. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С.16–19.

58. Механізми порушення холінергічної регуляції серця при гіпотиреозі / В. В. Файфура та ін. *Матеріали VII Національного конгресу кардіологів України* : тези наук. доп., 21-24 вересня 2004 р. Дніпропетровськ, 2004. С. 286.

59. Мещеряков А. А., Строев В. М. Разработка и исследование метода повышения точности осциллографического способа измерения артериального давления человека. *Взгляд молодых на проблемы региональной экономики – 2017* : материалы Всероссийского открытого конкурса студентов вузов и молодых исследователей. Тамбов, 2017. С. 441–446.

60. Надольник Л. И. Стресс и щитовидная железа. *Биомедицинская химия*. 2010. Т. 56, вып. 4. С. 443–456.

61. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіценна, 2017. 182 с.

62. Науменко В. А. Роль технологии психологической манипуляции в предоперационной подготовке при анестезиологическом обеспечении плановых малых гинекологических операций в амбулаторной практике. *Медицина неотложных состояний*. 2013. № 1. С. 154–157.

63. Неймарк М. И., Калинин А. П., Нгуен Кхань Вьет. Неотложные состояния в раннем послеоперационном периоде у больных с заболеваниями щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2010. Т. 47, № 6. С. 36–38.

64. Нечипорук В. М., Заїчко Н. В., Корда М. М. Вплив тиреоїдних гормонів на процеси реметилювання та транссульфування сірковмісних амінокислот в органах шурів. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 1. С. 12–16.

65. Николайчик В. В., Мойн В. М., Кирковский В. В. Способ определения «Средних молекул». *Лабораторное дело*. 1991. № 10. С. 13–18.

66. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов. *Вопросы медицинской химии*. 1995. Т. 41, № 1. С. 24–26.

67. Олійник В. А. Дисфункція щитовидної залози під час лікування нетиреоїдних соматичних захворювань. *Здоров'я України. Тематичний номер. «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»*. 2011. № 2. С. 49.

68. Олійник В. А., Страфун Л. С. Антитіла до рецептора тиреотропіну за патології щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2011. Т. 16, № 1. С. 88–100.

69. Олійник О. В., Якимчук О. М. Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2. С. 91–94. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2016.2.6871>

70. Ольховик В. Л. Гестационный транзиторный тиреотоксикоз. *Международный медицинский журнал*. 2008. № 1. С. 96–98.

71. Оптимизация послеоперационного обезболивания у больных с токсическим зобом / М. И. Неймарк, Е. В. Котляр, Т. В. Понимаскина, М. А. Неклюдова. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2010. Т. 4, № 1. С. 22–26.

72. Опыт скрининговых исследований состояния щитовидной железы в постчернобыльский период / В. М. Дрозд и др. *Цитология и генетика*. 2016. Т. 50, № 6. С. 8–14

73. Особливості антитиреоїдної терапії хворих на дифузний токсичний зоб. Досвід використання карбімазолу / Н. В. Пасечко, Л. В. Наумова, В. М. Кульчінська, М. А. Джула. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 3 (67). С. 112–117.

74. Павлов О. О., Подрез Е. В. Місце α_2 -агоністів у комплексі схеми знеболювання. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 8 (63). С. 9–12.

75. Павлова Т. С., Воротынцев С. И. Выбор метода анестезии при операциях на щитовидной железе у больных с ожирением. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2 (Додаток). С. 134–135.

76. Паньків В. І. Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 1. С. 58–62.

77. Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Лутай Я. М. Предоперационная стратификация риска осложнений. *Медицина неотложных состояний*. 2012. № 4. С. 26–31.

78. Пасечко Н. В., Кульчінська В. М., Наумова Л. В. Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні? *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. № 6 (16). С. 41–48.

79. Пасечко Н. В., Петрик Г. В. Порівняльна ефективність різних груп препаратів у лікуванні морфо-функціональних змін щитоподібної залози жінок репродуктивного віку в йододефіцитному регіоні. *Медсестринство*. 2014. № 2. С. 24–26.

80. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Стан йодного забезпечення вагітних жінок у Тернопільській області. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : матеріали всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф., 27-28 лютого. Тернопіль, 2020. С. 73–74.

81. Перекисное окисление липидов у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом / Е. С. Ром-Бугулавская, Е. В. Сомова, Т. С. Гринченко и др. *Врачебное дело*. 1998. № 1. С. 88–91.

82. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию: клинические рекомендации / И. Б. Заболотских и др. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. Москва : Медицина, 2014. С. 50–66.

83. Погорецька Х. В., Кліщ І. М. Вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації і стан плазматичних мембран у щурів різних вікових періодів з токсичним ураженням ацетамінофеном. *Вісник наукових досліджень*. 2013. № 1. С.99–103.

84. Подольський В. В. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу. *Здоров'я жінчини*, 2013. № 9. С. 139–142.

85. Половые отличия вегетативной регуляции сердечного ритма при экспериментальной гормональной кардиомиопатии / М. Р. Хара, О. О. Бандривская, С. А. Росоловская, В. А. Гаврысьо. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 5. С. 177–178.

86. Профілактика післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в гінекології / Н. І. Генік, О. М. Ласитчук, Л. В. Пахаренко, І. К. Оріщак. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 5. С. 124–128

87. Репникова Р. В., Голофаева О. И., Барабаш О. Л. Взаимосвязь предоперационных стресс-индуцированных изменений психологического состояния пациента с провоспалительным статусом и послеоперационными осложнениями при выполнении лапароскопической холецистэктомии. *Цитокины и воспаление*. 2011. Т. 10, № 3. С. 49–54.

88. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : в 2-х ч. / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. Москва : Гриф и К, 2013. Ч. 1. 944 с.

89. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. 1979. № 6. С. 1513–1516.

90. Сас Л. М., Хара М. Р., Файфура В. В. Дефіцит магнію при експериментальному тиреотоксикозі. *Вісник наукових досліджень*. 2001. № 1. С. 99–100.

91. Сас Л. М. Механізм негативно-хронотропної дії холіну в гіпертиреоїдних щурів. *Вісник наукових досліджень*. 2003. № 2. С.104–107.
92. Сергеева Н. С., Шпиленко О. Ф. Сучасні погляди на деякі аспекти анестезіологічного забезпечення операцій щитовидної залози. *Молодий вчений*. 2017. № 1. С. 210–214.
93. Сергеенко Н. И., Юрченко С. А. Функциональная активность вегетативной нервной системы и уровень гормонов гипофиза у пациентов в предоперационном периоде. *Новости хирургии*. 2011. Т. 19, № 1. С. 82–87.
94. Серединська Н. М., Мохорт М. А., Киричок Л. М. Больова чутливість та адекватність її оцінки за тестом «tail-flick» у білих щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 3 (39). С. 45-51.
95. Серцеві наслідки тяжкого тиреотоксикозу та їх зміни у віддаленому періоді після хірургічного лікування / В. О. Шідловський та ін. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. Т. 15, № 8. С. 619–627.
96. Соболев В. И. Особенности тиреоидной регуляции физиологических функций в пределах эутиреоидной зоны. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. 2017. Т. 3 (69), № 3. С. 131–146.
97. Сомова О. В. Взаємозв'язок тиреоїдного стану організму та процесів перекисного окислення ліпідів : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.13. Харків, 1999. 11с.
98. Сравнительный анализ состояния про/-антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза / Е. И. Ременякина, И. И. Павлюченко, О. С. Охременко, Ю. С. Панасенкова. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 2. С. 21–26.
99. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / ред. В. Н. Орехович. Москва : Медицина, 1977. С. 66–68.

100. Стандартні і нестандартні ситуації в хірургії щитоподібної залози / В. О. Шідловський, О. В. Шідловський, І. М. Дейкало, В. М. Ліпський. *Шпитальна хірургія*. 2013. № 3 (63). С. 21–24.

101. Степанюк Г. І., Шевчук О. К. Спосіб знеболювання у щурів при оперативних втручаннях на шлунку : патент України на корисну модель № 3386, МПК А61М19/00 А61К31/13 А61К31/167. № 2004020900; заявл. 09.02.04; опубл. 15.11.04, Бюл. № 11.

102. Структурно-функціональні зміни в культурі клітин щитоподібної залози новонароджених щурів, опромінених *in utero* радіоізотопами йоду-131 в різні терміни гестації / О. А. Бойко та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 1. С. 103–111.

103. Тогайбаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. *Лаб. дело*. 1988. № 9. С. 22–24.

104. Тузеева А. Ю., Долгова Д. Р., Абакумова Т. В. и др. Изучение про- и антиоксидантного статуса эритроцитов при прогрессировании экспериментального рака яичников. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 12. С. 145–149.

105. Тиреопатії в Карпатському регіоні / І. Й. Сидорчук та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2008. Т. 12, № 2. 440 с.

106. Ургентные операции при заболеваниях щитовидной железы и послеоперационных осложнениях / А. Ф. Романчишен и др. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012. Т. 171, № 2. С. 34–40.

107. Фадеев В. В. По материалам клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде американской тиреоидной ассоциации. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2012. Т. 8, № 1. С. 7–18.

108. Хара М. Р., Кузів О. В., Пелих В. Є. Вплив системи оксиду азоту на холінергічну регуляцію серця при пошкодженні його адреналіном залежно

від статі та активності статевих залоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 2. С. 291.

109. Хара М. Р., Шкумбатьок Е. В. Половые отличия реакции миокардиальных холинорецепторов при повреждении сердца адреналином на фоне мелатонина. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4, т. 4 (116), № 4. С. 176–179.

110. Хирургическая эндокринология : руководство / под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. Санкт Петербург : Питер, 2004. 960 с.

111. Чевари С., Чаба И., Секкей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

112. Черенько С. М. Основные принципы ведения пациентов, перенесших оперативное вмешательство на щитовидной железе. *Здоров'я України. Тематичний номер. «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»*. 2012. № 2/3. С. 58–60.

113. Черенько С. М. Особенности мониторинга состояния пациентов, оперированных на щитовидной железе. *Здоров'я України. Тематичний номер. «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»*. 2011. № 2. С. 52–53.

114. Черняева С. Н., Васькина Е. Е. Анализ методов Н.С. Короткова и объёмной компрессионной осциллограммы измерения давления. *Моделирование энергоинформационных процессов* : сборник статей IV международной науч.-практ. интернет-конф. Воронеж, 2016. С. 144–145.

115. Шпак Л. В., Галошина Е. С., Еремеев А. Г. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией в пред- и послеоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2013. № 1. С. 86–92.

116. Электрофизиологические проблемы оценки роли эмоционального стресса в адаптации в зависимости от внушаемости / В. И. Николаев и др. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012. № 1. С. 140–143.
117. Якимчук О. М., Кліщ І. М. Реакція редокс-системи на дію окремих засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3. С. 127–131. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3>
118. Якимчук О. М., Кліщ І. М., Бойчук А. В., Вакуленко Д. В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М. М., Павлишин А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії : патент України на корисну модель № 132078, МПК А61В 5/01. № u201809117 ; заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.
119. A comparative study of oral microbiocenosis structure in experimental comorbidity-free periodontitis and in periodontitis combined with thyroid dysfunction / V. Shcherba, Y Havrylenko, I. Krynytska et al. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2020. Vol. 48, № 283. P. 32–38.
120. A pharmacodynamic analysis of factors affecting recovery from anesthesia with propofol-remifentanil target controlled infusion / B. N. Koo et al. *Acta Pharmacol. Sin*. 2012. Vol. 33, № 8. P. 1080–1084.
121. A review of 364 perioperative rescue echocardiograms: findings of an anesthesiologist-staffed perioperative echocardiography service / N. W. Markin et al. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2015. Vol. 29, № 1. P. 82–88.
122. Activation endogenic intoxication in response to the effects of different drugs for anesthesia in the conditions of experimental hyperthyresis / O. M. Yakymchuk, I. M. Klishch, A. V. Boychuk, Y. B. Yakymchuk. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 10. С. 2224–2226.

123. Adaptive fuzzy predictive controller for anesthesia delivery / J. A. Mendez, A. Marrero, J. A. Rebozo, A. Leon. *Control Engineering. Practice*. 2016. Vol. 46. P. 1–9.

124. Adequate Levothyroxine Doses for the Treatment of Hypothyroidism Newly Discovered During Pregnancy / M. Abalovich, A. Vázquez, G. Alcaraz et al. *Thyroid*. 2013. [Vol. 23, № 11](#). P. 1479–1483.

125. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review / O. Mathiesen et al. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2014. Vol. 58, № 10. P. 1182–1198.

126. Akimov O. Y., Kostenko V. O. Role of NF- κ B transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *Trace Elem. Med. Biol*. 2020. Vol. 61. P. 126535.

127. Alexander E. K., Pearce E. N., Brent G. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017. Vol. 27. P. 315–389.

128. American Thyroid Association Guidelines (2016) for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / D. S. Ross et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26, № 10. P. 1343–1421.

129. An algorithm for difficult airway management, modified for modern optical devices (Airtraq laryngoscope; LMA CTrach™): a 2-year prospective validation in patients for elective abdominal, gynecologic, and thyroid surgery / R. Amathieu et al. *Anesthesiology*. 2011. Vol. 114, № 1. P. 25–33.

130. An Inverse Relationship Between Weight and Free Thyroxine During Early Gestation Among Women Treated for Hypothyroidism / J. E. Haddow et al. *Thyroid*. 2015. Vol. 25. P. 949–953.

131. Anesthesia case management for thyroidectomy / S. Elisha et al. *AANA J*. 2010. Vol. 78, № 2. P. 151–160.

132. Anesthetic and operative considerations for laparoscopic liver resection / M. E. Egger et al. *Surgery*. 2017. Vol. 161, № 5. P. 1191–1202.
133. Anesthetic considerations for transoral robotic surgery / J. J. Chi, J. E. Mandel, G. S. Weinstein, B. W. Jr. O'Malley. *Anesthesiol. Clin.* 2010. Vol. 28, № 3. P. 411–422.
134. Anesthetic considerations in a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis / P. Calis et al. *Case Rep. Med.* 2010. Vol. 2010. P. 984981.
135. Antonova M. L. Noninvasive determination of arterial elasticity and blood pressure. Part I: arterial volume pulsations and elastogram. *Blood Press. Monit.* 2013. Vol. 18, № 1. P. 32–40.
136. Artini P. G., Uccelli A., Papini F., Simi G. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol. Endocrinol.* 2013. Vol. 29, № 1. P. 36–41.
137. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study / T. I. Korevaar et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. Vol. 4. P. 35–43.
138. Association of Mild Cognitive Impairment With Exposure to General Anesthesia for Surgical and Nonsurgical Procedures: A Population-Based Study / J. Sprung et al. *Mayo Clin. Proc.* 2016. Vol. 91, № 2. P. 208–217.
139. Avolio A., Parati G. Improvements on cuff measurement of arterial pressure: more cuffs! *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, № 2. P. 251–252.
140. Bajwa S. J., Kalra S. Endocrine anesthesia: A rapidly evolving anesthesia specialty. *Saudi. J. Anaesth.* 2014. Vol. 8, № 1. P. 1–3.
141. Bajwa S. J., Sehgal V. Anesthesia and thyroid surgery: The never ending challenges. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 228–234.
142. Biagio A. Hemodynamic Optimization in the Perioperative Period: General Guidelines and a Comparison of Personalized Strategies. *Practical Issues*

Updates in Anesthesia and Intensive Care / ed. D. Chiumello. Springer Int. Publ. AG Switzerland, 2015. P. 57–77.

143. Bischoff P., Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011. Vol. 108, № 1-2. P. 1–7.

144. Bischoff P., Rundshagen I., Schneider G. Undesired awareness phenomena during general anesthesia: Evidence-based state of knowledge, current discussions and strategies for prevention and management. *Anaesthetist.* 2015. Vol. 64, № 10. P. 732–739.

145. Brent G. A. The debate over thyroid-function screening in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, № 6. P. 562–563.

146. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload / R. Inuzuka et al. *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 159, № 2. P. 88–93.

147. Cannesson M., Rinehart J. Innovative Technologies Applied to Anesthesia: How Will They Impact the Way Clinicians Practice? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. Vol. 26, Issue 4. P. 711–720.

148. Cardiac Arrest in the Operating Room: Resuscitation and Management for the Anesthesiologist: Part 1 / V. K. Moitra et al. *Anesth. Analg.* 2018. Vol. 126, № 3. P. 876–888.

149. Cardiac hemodynamics before, during and after elective cesarean section under spinal anesthesia in low-risk women / M. Ram et al. *J. Perinatol.* 2017. Vol. 37, № 7. P. 793–799.

150. Carli F. Physiological Considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of stress response. *Can. J. Anaesth.* 2015. Vol. 62, № 2. P. 110–119.

151. Changes in the vulnerability of clinical manifestations of thyrotoxic cardiomyopathy as indicators of remote results of surgical treatment in patients with toxic goiter / O. V. Shidlovskiy et al. *Arch. Balk. Med. Union.* 2018. Vol. 53, № 2. P. 36–42.

152. Cherebillo V. Y., Elizarov A. Y., Polegaev A. V. Membrane-Introduction Mass Spectrometry Analysis of Desflurane, Propofol and Fentanyl in Plasma and Cerebrospinal Fluid for Estimation BBB Properties. *Exp. Neurobiol.* 2015. Vol. 24, № 3. P. 206–210.

153. Clinical research on the dexmedetomidine applied for patient-controlled sedation during the lower limbs operation under combined spinal-epidural anesthesia / L. Fan et al. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016. Vol. 29, Suppl 3. P. 1095–1100

154. Clinical, hormonal, and metabolic parameters in women with subclinical hypothyroidism and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study / M. A. Bedaiwy et al. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018. Vol. 27. P. 659–664.

155. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: comparison of propofol to sevoflurane anesthesia / K. Kalimeris et al. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27, № 6. P. 1246–1252.

156. Comparative evaluation of oral gabapentin versus clonidine as premedication on preoperative sedation and laryngoscopic stress response attenuation for the patients undergoing general anesthesia / S. Majumdar et al. *Perspect. Clin. Res.* 2015. Vol. 6, № 4. P. 211–216.

157. Comparative Study of Connective Tissue Metabolism Indices in Experimental Comorbidity-Free Periodontitis and Periodontitis Combined with Thyroid Dysfunction / V. Shcherba et al. *J. Med. Life.* 2020. Vol. 13, № 2. P. 219–224.

158. Comparison of Pressure- and Volume-Controlled Ventilation in Laparoscopic Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trial / J. P. Wang et al. *Clin. Invest. Med.* 2015. Vol. 38, № 3. P. E119–141.

159. Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy / A. Amouzegar, L. Mehran, F. Sarvghadi, H. Delshad. *Hormones (Athens).* 2014. Vol. 13. P. 307–313.

160. Comparison of universal screening with targeted high-risk case finding for diagnosis of thyroid disorders / S. Nazarpour et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. Vol. 174. P. 77–83.

161. Concordant changes of plasma and kidney microRNA in the early stages of acute kidney injury: time course in a mouse model of bilateral renal ischemia-reperfusion / M. A. Bellinger et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. e93297.

162. Constant I., Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth.* 2015. Vol. 25, № 1. P. 73–82.

163. Contributions to a decision support system based on depth of anesthesia signals / R. Sebastião, M. M. Silva, J. Gama, T. Mendonça. *25th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, 20-22 June 2012. Piscataway, NJ : IEEE , 2012. P. 6.

164. Contributions to an Advisory System for Changes Detection in Depth of Anesthesia Signals / R. Sebastiao, M. M. Silva, J. Gama, T. Mendonca. *LEMEDS'11 Learning from Medical Data Streams 2011 Proceedings of the Workshop on Learning from Medical Data Streams In conjunction with the 13th Conference on Artificial Intelligence in Medicine (AIME'11) Bled, Slovenia, July 6, 2011.* Porto, 2011. P. 11.

165. Depth of Anesthesia as a Risk Factor for Perioperative Morbidity / A. Petsiti et al. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2015. Vol. 2015. Article ID 829151. 7 p.

166. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception / A. Cividjian et al. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2017. Vol. 31, № 4. P. 445–467.

167. Drug therapy in autoimmune thyroiditis / M. I. Sheremet et al. *Arch. Balk. Med. Union.* 2018. Vol. 53, № 3. P. 373–380.

168. Dynamic assessment of baroreflex control of heart rate during induction of propofol anesthesia using a point process method / Z. Chen et al. *Ann. Biomed. Eng.* 2011. Vol. 39, № 1. P. 260–276.

169. Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy / C. M. Oliveira et al. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2015. Vol. 65, № 2. P. 92–98.

170. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery / E. Farag et al. *Anesthesiology.* 2013. Vol. 119, № 4. P. 932–940.

171. Effects of anesthesia type on short-term postoperative cognitive function in obstetric patients following cesarean section / C. Altun, H. Borazan, O. Şahin, K. Gezginç. *J. Turk. Ger. Gynecol Assoc.* 2015. Vol. 16, № 4. P. 219–225.

172. Effects of different anesthetic approaches on postoperative complications in HIV-infected patients / W. W. Zhang et al. *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol. 14, № 3. P. 9130–9135.

173. Effects of Esmolol on the Prevention of Haemodynamic Responses to Tracheal Extubation after Craniotomy Operations / M. A. Alkaya et al. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2014. Vol. 42, № 2. P. 86–90.

174. Effects of Intravenous Patient-Controlled Sufentanil Analgesia and Music Therapy on Pain and Hemodynamics After Surgery for Lung Cancer: A Randomized Parallel Study / Y. Wang et al. *J. Altern. Complement Med.* 2015. Vol. 21, № 11. P. 667–672.

175. Effects of Preferred Music Intervention on Anxiety, Vital Signs and Blood Sugar of Surgical Patients Undergoing Operation Using Spinal Anesthesia / H. M. Jung, M. Y. Park, S. J. Lee, N. H. Kim. *Journal of East-West Nursing Research.* 2014. Vol. 20, № 1. P. 9–20.

176. Effects of pressure-controlled and volume-controlled ventilation on respiratory mechanics and systemic stress response during prone position / O. Sen et al. *SpringerPlus*. 2016. Vol. 5. P. 1761–1765.

177. Effects of pressure-controlled and volume-controlled ventilation on respiratory mechanics and systemic stress response during laparoscopic cholecystectomy / O. Sen et al. *Springerplus*. 2016. Vol. 5. P. 298.

178. Efficacy of Intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia Following Laparoscopic Surgery: A Meta-Analysis / N. T. Ventham et al. *World J. Surg.* 2015. Vol. 39, № 9. P. 2220–2234.

179. El Shal S. A Comparative Study of Effect of Intravenous Lidocaine Infusion, Gabapentin and Their Combination on Postoperative Analgesia after Thyroid Surgery. *Open. J. Anesthesiol.* 2017. Vol. 7. P. 296–314.

180. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age / K. Kuroda et al. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015. Vol. 32. P. 243–247.

181. Elizarov Yu. Mass-spectrometry analysis of disflurane, propofol, and fentanyl in plasma and cerebrospinal fluid. *Biophysics*. 2016. Vol. 61, № 3. P. 494–497.

182. Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis / P. Monteleone et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011. Vol. 66. P. 108–114.

183. Fentanyl enhances the excitability of rapidly adapting receptors to cause cough via the enhancement of histamine release in the airways / J. Kamei, Y. Nakanishi, M. Asato, H. Ikeda. *Cough*. 2013. Vol. 19, № 1. P. 3.

184. Finburgh S. E., Perona M. W., Ytmpstead. Compact apparatus and methods for non-invasively measuring hemodynamic parameters : pat. WO/2006/042234, IPC A61B 5/022 (2006.01). № PCT/US2005/036428; International filling date 06.10.2005 ; public. date 20.04.2006.

185. Fuzzy logic model to describe anesthetic effect and muscular influence on EEG Cerebral State Index / S. Brás et al. *Res. Vet. Sci.* 2013. Vol. 94, № 3. P. 735–742.
186. Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative analysis of evidence from randomized controlled clinical trials / S. Achuthan et al. *Br. J. Anaesth.* 2015. Vol. 114, № 4. P. 588–597.
187. Gross A. F., Stern T. A. Neuropsychiatric conditions associated with anesthesia exposure. *Psychosomatics.* 2014. Vol. 55, № 1. P. 21–28.
188. Hashemi S. J., Jabalameli M., Mokhtary F. Effects of different anesthetic techniques on neurologic and adaptation capacity in newborn with elective cesarean section. *Adv. Biomed. Res.* 2015. Vol. 4. P. 249
189. Hemodynamic responses to etomidate versus ketamine-thiopental sodium combination for anesthetic induction in coronary artery bypass graft surgery patients with low ejection fraction: a double-blind, randomized, clinical trial / M. R. Habibi et al. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8, № 10. P. GC01–5.
190. Hopf H. W. Where and How Does the Anesthetic Process Help or Hurt Patients Independent of Producing Anesthesia? The Wondrous Story of Anesthesia /ed. by E. I.Eger II, L. J. Saidman, R. N. Westhorpe. *New York : Springer,* 2014. P. 557–568.
191. Imaging of prolonged BOLD response in the somatosensory cortex of the rat / S. Sonnay, N. Just, J. M. Duarte, R. Gruetter. *NMR Biomed.* 2015. Vol. 28, № 3. P. 414–421.
192. Impact of analgesic modality on stress response following laparoscopic colorectal surgery: a post-hoc analysis of a randomised controlled trial / J. Barr et al. *Tech. Coloproctol.* 2015. Vol. 19, № 4. P. 231–239.
193. Impact of continuous intraoperative neuromonitoring on autonomic nervous system during thyroid surgery / C. Ulmer et al. *Head Neck.* 2011. Vol. 33, № 7. P. 976–984.

194. Influence of clonidine on the hemodynamic stability and stress response in the course of surgery on general anesthesia / M. Kalajdzija, I. Cero, B. Prnjavorac, S. Ljuca. *Med. Arh.* 2011. Vol. 65, № 4. P. 210–212.
195. Influence of remote ischemic conditioning and tramadol hydrochloride on oxidative stress in kidney ischemia/reperfusion injury in rats / R. C. Oliveira et al. *Acta Cir. Bras.* 2017. Vol. 32, № 3. P. 229–235.
196. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients / S. B. Milosavljevic et al. *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 1833–1840.
197. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy / S. M. Reid et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. P. 31. CD007752.
198. Intravenous lidocaine for postmastectomy pain treatment: randomized, blind, placebo controlled clinical trial / T. C. Couceiro, L. C Lima, L. M. Burle, M. M. Valença. *Braz. J. Anesthesiol.* 2015. Vol. 65, № 3. P. 207–212.
199. Intravenously Administered Lidocaine and Magnesium During Thyroid Surgery in Female Patients for Better Quality of Recovery After Anesthesia / M. H. Kim et al. *Anesth. Analg.* 2018. Vol. 127, № 3. P. 635–641.
200. Iodised salt and iodine supplements for prenatal and postnatal growth: a rapid scoping of existing systematic reviews / J. Farebrother, C. E. Naude, L. Nicol, M. Andersson, M. B. Zimmermann. *Nutr. J.* 2015. Vol. 2. P. 14–89.
201. J. Skret-Magierlo, Opinions and attitudes of parturients, midwives, and obstetricians about Caesarean section in the provinces of Podcarpackie, Poland, and Ivano-Frankivsk, Ukraine / J. Skret-Magierlo, E Barnas, A. Skret, N. Henyk et al. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016. Vol. 23, № 1. P. 157–162.
202. Karvandian K., Shabani S., Zebardast J. Comparison of Postoperative Pain between Infiltrative Local Anesthesia plus Paracetamol and Total Intravenous Anesthesia plus Paracetamol in Ambulatory Breast Surgery. *Arch. Breast. Cancer.* 2015. Vol. 2, № 3. P. 85–90.

203. Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A. V. Influence of thyroid hormones and drag for anesthesia on homeostasis of the humoral part of the immune system and Red-OX system in the rat's body. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 11. P. 212–218.
204. Koksai G. M. Oxidative stress and its complications in human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2012. Vol. 3, № 8. P. 1113–1115.
205. Krassas G. E., Poppe K., Glinoeer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31, № 5. P. 702–755.
206. Lack of preemptive analgesia by intravenous flurbiprofen in thyroid gland surgery: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial / Z. Zhang et al. *Int. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 8, № 5. P. 433–438.
207. Lazarus J. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children / R. S. Brown et al. *Eur. Thyroid. J.* 2014. Vol. 3. P. 76–94.
208. Lei S. Y., Hache M., Loepke A. W. Clinical research into anesthetic neurotoxicity: does anesthesia cause neurological abnormalities in humans? *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2014. Vol. 26, № 4. P. 349–357.
209. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF / A. Busnelli et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173. P. 417–424.
210. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs / B. Velkeniers et al. *Hum. Reprod. Update.* 2013. Vol. 19. P. 251–258.
211. Levothyroxine treatment in women with thyroid antibodies may not increase live birth rate. ScienceDaily, 23 March 2019. *New England Journal of Medicine*. 2019. DOI: 10.1056 / NEJMoA1812537.

212. Long-term adaptation of cerebral hemodynamic response to somatosensory stimulation during chronic hypoxia in awake mice / H. Takuwa et al. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2013. Vol. 33, № 5. P. 774–779.

213. Long-term results of surgical treatment in patients with toxic goiter and severe thyrotoxicosis / O. V. Shidlovskiy et al. *Arch. Balk. Med. Union.* 2020. Vol. 55, № 1. P. 72–79.

214. Lung-protective ventilation during general anesthesia: what about the oxygen? / S. Romagnoli, S. Bevilacqua, Z. Ricci, A. R. De Gaudio. *Anesthesiology.* 2014. Vol. 120, № 2. P. 511–512.

215. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 8. P. 2543–2565.

216. Masamoto K., Kanno I. Anesthesia and the quantitative evaluation of neurovascular coupling. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2012. Vol. 32, № 7. P. 1233–1247.

217. Meyer K. The role of dendritic signaling in the anesthetic suppression of consciousness. *Anesthesiology.* 2015. Vol. 122, № 6. P. 1415–1431.

218. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part I: anesthetic considerations in preclinical research / S. Gargiulo et al. *ILAR J.* 2012. Vol. 53, № 1. E55–69.

219. Mice anesthesia, analgesia, and care, Part II: anesthetic considerations in preclinical imaging studies / S. Gargiulo et al. *ILAR J.* 2012. Vol. 53, № 1. P. E70–81.

220. Michard F. Decision support for hemodynamic management: from graphical displays to closed loop systems. *Anesth Analg.* 2013. Vol. 117, № 4. P. 876–882.

221. Mineo T. C., Tacconi F. From "awake" to "monitored anesthesia care" thoracic surgery: A 15 year evolution. *Thorac. Cancer.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 1–13.

222. Mitra J. K., Roy J., Sengupta S. Vasopressin: Its current role in anesthetic practice. *Indian. J. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 15, № 2. P. 71–77.
223. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development / M. Colicchia et al. *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. P. 884–904.
224. Neckebroek M. M., De Smet T., Struys M. M. R. F. Automated Drug Delivery in Anesthesia. *Current Anesthesiology Reports.* 2013. Vol. 3, № 1. P. 18–26.
225. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis / I. I. Bilous, M. M. Korda, I. Y. Krynytska, A. M. Kamyshnyi. *Endocr. Regul.* 2020. Vol. 54, № 2. P. 101–118.
226. Neuroendocrine and Hemodynamic Effects of General Anesthesia and Spinal Anesthesia For Minimally Invasive Lumbar Disc Surgery: A Randomized Trial / C. Y. Güçlü, Y. Kecik, D. Yörükoğlu, A. Attar. *J. Neurological Sciences.* 2014. Vol. 31, № 3. P. 586–595.
227. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia / E. Marana et al. *J. Clin. Anesth.* 2010. Vol. 22, № 4. P. 250–255.
228. Nicholson G., Hall G. M. Stress Response During Surgery. *Gastrointestinal and Colorectal Anesthesia* / ed. by C. M. Kumar, M. Bellamy. New York : CRC Press, 2016. P. 265–285.
229. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial / S. Hontoir et al. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2016. Vol. 67, № 4. P. 183–190.
230. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy / Shiao Chan, Kristien Boelaert. *Clinical Endocrinology.* 2015. Vol. 82. P. 313–326.

231. Padmanabhan R., Meskin N., Haddad W. M. Closed-loop control of anesthesia and mean arterial pressure using reinforcement learning. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2015. Vol. 22. P. 54–64.
232. Pearce E. N. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 29. P. 700–706.
233. Peker M., Şen B., Gürüler H. Rapid automated classification of anesthetic depth levels using GPU based parallelization of neural networks. *J. Med. Syst.* 2015. Vol. 39, № 2. P. 18.
234. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes / A. Doherty, Y. Ohashi, K. Downey, J. C. Carvalho. *Anesth. Analg.* 2012. Vol. 115, № 6. P. 1343–1350.
235. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review / J. De Jonckheere et al. *Yearb. Med. Inform.* 2015. Vol. 10, № 1. P. 95–101.
236. Placental Angiogenic Factors Are Associated With Maternal Thyroid Function and Modify hCG-Mediated FT4 Stimulation / T. I. Korevaar et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 1328–1334.
237. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007. Vol. 66, № 3. P. 309–321.
238. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention / W. Wang et al. *Med. Sci. Monit.* 2014. Vol. 20. P. 1908–1912.
239. Practical Issues Updates in Anesthesia and Intensive Care / ed. D. Chiumello. Springer Int. Publ. AG Switzerland, 2015. 199 p.
240. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study / E. Boselli et al. *Minerva Anesthesiol.* 2015. Vol. 81, № 3. P. 288–297.

241. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI) / E. Boselli, R. Logier, L. Bouvet, B. Allaouchiche. *J. Clin. Monit. Comput.* 2016. Vol. 30, № 6. P. 977–984.

242. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies / S. Dahmani et al. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. Vol. 54, № 4. P. 397–402.

243. Premedication with oral pregabalin for the prevention of acute postsurgical pain in coronary artery bypass surgery / M. Ziyaeifard et al. *Anesth. Pain Med.* 2015. Vol. 5, № 1. P. e24837.

244. Pressure-Controlled Versus Volume-Controlled Ventilation for Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Jiang et al. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2016. Vol. 30, № 2. P. 501–514.

245. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function / P. Severgnini et al. *Anesthesiology.* 2013. Vol. 118, № 6. P. 1307–1321.

246. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury / I. V. Yavtushenko, S. M. Nazarenko, O. V. Katrushov, V. O. Kostenko. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland). 2020. Vol. 73, № 10. P. 2127–2132.

247. Radosevich M. A., Brown D. R. Anesthetic Management of the Adult Patient with Concomitant Cardiac and Pulmonary Disease. *Anesthesiol. Clin.* 2016. Vol. 34, № 4. P. 633–643.

248. Ramsingh D., Alexander B., Cannesson M. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Crit. Care.* 2013. Vol. 17, № 2. P. 208.

249. Remote results of hemithyroidectomy and their prognostication in patient with unilateral nodular goiter combined with autoimmune thyroiditis / O. V. Shidlovskiy et al. *Arch. Balk. Med. Union.* 2018. Vol. 53, № 1. P. 41–46.

250. Responses of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Renin-Angiotensin Axes and the Sympathetic System during Controlled Surgical and Anesthetic Stress / R. Udelsman et al. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64, № 5. P. 986–994.

251. Risk factors for intraoperative hypotension during thyroid surgery / N. Kalezic et al. *Med. Sci. Monit.* 2013. Vol. 19. P. 236–241.

252. Robinson A. M. Let's talk about stress: History of stress research *Review of General Psychology.* 2018. Vol. 22, № 3. P. 334–342.

253. Robust Long-Range Coordination of Spontaneous Neural Activity in Waking, Sleep and Anesthesia / X. Liu et al. *Cereb. Cortex.* 2015. Vol. 25, № 9. P. 2929–2938.

254. Rovet J. F. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocr. Dev.* 2014. Vol. 26. P. 26–43.

255. Safety of Continuous Intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) in Thyroid Surgery / A. Bacuzzi et al. *World J. Surg.* 2016. Vol. 40, № 3. P. 768–769

256. Safety of neural monitoring in thyroid surgery / G. Dionigi et al. *Int. J. Surg.* 2013. Vol. 11, Suppl. 1. P. S120–126.

257. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health / L. Spencer, T. Bubner, E. Bain, P. Middleton. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 21. P. CD011263.

258. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests / P. Laurberg, S. L. Andersen, I. B. Petersen, A. Carle. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013. Vol. 79. P. 297–304.

259. Sex differences in the cardiac cholinergic response to adrenalin-induced myocardial necrosis and light desynchronization / M. R. Khara,

H. O. Bezkorovaina, I. M. Klishch, V. Ye. Pelykh. *Патологія*. 2020. Т. 17, № 2. С. 142–149.

260. Sheen M. J., Chang F. L., Ho S. T. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol. Taiwan*. 2014. Vol. 52, № 3. P. 134–142.

261. Shu A. H., Wang Q., Chen X. B. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial. *Curr. Med. Res. Opin*. 2015. Vol. 31, № 10. P. 1883–1887.

262. Spectral analysis of cooling induced hemodynamic perturbations indicates involvement of sympathetic activation and nitric oxide production in rats / Y. P. Liu et al. *Life Sci*. 2015. Vol. 1, № 136. P. 19–27.

263. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011. Vol. 21, № 10. P. 1081–125.

264. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and metaanalysis / S. Maraka et al. *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P. 580–590.

265. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: asystematic review and meta-analysis / C. D. Wirth et al. *Ann. Intern. Med*. 2014. Vol. 161, № 3. P. 189–199.

266. Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice / M. Granfors et al. *Obstet. Gynecol*. 2014. Vol. 124. P. 10-15.

267. The administration of anesthetic in the thyroid pericapsular region increases the possibility of side effects during percutaneous laser photocoagulation of thyroid nodules / G. Gambelunghe et al. *Lasers Surg. Med*. 2013. Vol. 45, № 1. P. 34–37.

268. The effects of adding ischemic preconditioning during desflurane inhalation anesthesia or propofol total intravenous anesthesia on

pneumoperitoneum-induced oxidative stress / S. Karabayirli et al. *J. Acta Chirurgica Belgica*. 2017. Vol. 117, № 1. P. 36–44.

269. The Effects of Different Anaesthetic Techniques on Surgical Stress Response During Inguinal Hernia Operations / D. Acar et al. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2015. Vol. 43, № 2. P. 91–99.

270. The indices of endogenous intoxication in rats with different models of hepatopulmonary syndrome / I. Krynytska, M. Marushchak, L. Odnorih, I. Savchenko. *Arch. Balk. Med. Union.* 2019. Vol. 54, № 1. P. 38–44.

271. The intraoperative administration of ketamine to burned U.S. service members does not increase the incidence of post-traumatic stress disorder / L. L. McGhee et al. *Mil. Med.* 2014. Vol. 179, Suppl. 8. P. 41–46.

272. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values / N. P. Polyzos et al. *Hum. Reprod.* 2015. Vol. 30. P. 1690-1696.

273. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes / P. Karakosta et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, № 12. P. 4464–4472.

274. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study / P. N. Taylor et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 3895–3902.

275. Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis / N. V. Pasyechko et al. *Pol. J. Pathol.* 2017. Vol. 68, № 2. P. 144–147.

276. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy / Z. Jouyandeh, S. Hasani-Ranjbar, M. Qorbani, B. Larijani. *Endocrine.* 2015. Vol. 48. P. 116–123.

277. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients / M. O. Ávila et al. *J. Bras. Nefrol.* 2014. Vol. 36, № 3. P. 379–388.

278. Wilbanks B. A. An integrative literature review on accuracy in anesthesia information management systems. *Comput. Inform. Nurs.* 2014. Vol. 32, № 2. P. 56–63.

279. Xylazine-/diazepam-ketamine and isoflurane differentially affect hemodynamics and organ injury under hemorrhagic/traumatic shock and resuscitation in rats / S. Bahrami et al. *Shock*. 2011. Vol. 35, № 6. P. 573–578

280. Propofol anesthesia using a point process method / Z. Chen et al. *Ann. Biomed. Eng.* 2011. Vol. 39, № 1. P. 260–276.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ефективність та вплив епідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових пологів / О. В. Олійник, А. В. Бойчук, А. Л. Семків, О. М. Якимчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 140–143.
2. Олійник О. В., Якимчук О. М. Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2. С. 91–94.
3. Якимчук О. М., Кліщ І. М. Реакція редокс-системи на дію окремих засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020. № 3. С. 127–131.
4. Кліщ І. М., Якимчук О. М. Вплив тиреоїдних гормонів та засобів для наркозу на обмін фолатів в організмі щурів в експерименті. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 137–139.
5. Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A.V., Yakymchuk Y.B. Activation endogenic intoxication intoxication in response to the effects of different drugs for anesthesia in the conditions of experimental hyperthyresis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 10. С. 22–26.
6. Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A. V. Influence of thyroid hormones and drag for anesthesia on homeostasis of the humoral pert of the immune system and Red-OX system in the rat's body. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, № 11. P. 212–218
7. Якимчук О. М., Кліщ І.М., Бойчук А. В., Вакуленко Д.В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М.М., Павлишин А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії : пат. № 132078, Україна, МПК А61В 5/01. № u201809117 ; заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.

8. Бойчук А. В, Якимчук О. М., Якимчук М. М. Дослідження впливу операційного стресу на перебіг анестезії. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали LXI підсумкової наук.-практ. конф., 07 червня 2018 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. С. 177–178.

9. Якимчук О. М. Визначення рівня передопераційного стресу в анестезіологічній практиці. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 266.

10. Якимчук О. М. Оптимізація знеболення пацієнтів з гіпертиреозом, оперованих з приводу гінекологічних захворювань. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 186.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- підсумкова LIX наукова конференція «Здобутки клінічної медицини та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 15 червня 2016 р.) *(Усна доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2017 р.) *(Усна доповідь)*;
- підсумкова LXI наукова конференція «Здобутки клінічної медицини та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) *(Усна доповідь і публікація)*;
- підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) *(Усна доповідь)*;
- Ізраїльсько-Український науковий симпозиум «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині» (м. Київ, 8-9 листопада 2018 р.) *(Усна доповідь)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(Усна доповідь і публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 4-5 квітня 2019 р.) *(Усна доповідь)*;
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.);
- науково-практична конференція «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківська обл., с. Поляниця, гірськолижний курорт «Буковель», 12-13 грудня 2019 р.) *(Усна доповідь)*;

- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) (*Усна доповідь і публікація*);
- всеукраїнська науково-практична конференція «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкогінекології» (м.Тернопіль, 13-14 листопада 2020 р.) (*Усна доповідь*).

ДОДАТОК В.2

Соловйши мквр КМТ "ЗАТВЕРДЖУЮ" Дуфр В Р К В С. С.
 12.12.2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Вплив передопераційного стресу на варіабельність серцевого ритму

назва пропозиції для впровадження¹

2.Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м.Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Бойчук А.В., Якимчук О.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині: матеріали ІІ ізраїльсько-українського наукового симпозиуму, 8-9.11.2018 р. Київ, 2018.

назва, рік видання методичних рекомендацій

Вплив передопераційного стресу на варіабельність серцевого ритму.

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 20 р.³ в5. Строки впровадження⁴ з 12.2018 по 12.20196. Загальна кількість спостережень⁴ 30

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

8. Зауваження, додатки⁴" 10 " 12 . 2019 р. Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням реанімації та інтенсивної терапії Суків С.С.
 посада, підпис, ПІБ

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником
3. Тільки по пропозиції, включених до республіканського плану впровадження
4. Заповнюється усановою, яка проводила впровадження
5. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

ДОДАТОК В.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України
 проф. А.І.Шульгай
 « 10 » 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

1. **Автор:** Аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України Якимчук Олександр Миколайович
2. **Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни гомеостазу організму щурів на фоні гіперфункцією щитоподібної залози під впливом різних засобів для наркозу
3. **Установа розробник :** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України
4. **Джерела інформації** Якимчук О.М., Кліщ І.М. Реакція редокс-системи на дію окремих засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу. Вісник медичних і біологічних досліджень, 2020, № 3, С. 127-131.

Кліщ І. М., Якимчук О. М. Вплив тиреоїдних гормонів та засобів для наркозу на обмін фолатів в організмі щурів в експерименті. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. № 1. С. 137-139

Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A. V. Influence of thyroid hormones and drug for anesthesia on homeostasis of the humoral part of the immune system and Red-OX system in the rat's body. Journal of Education, Health and Sport. 2020. Vol.10, №1 P.212-218.

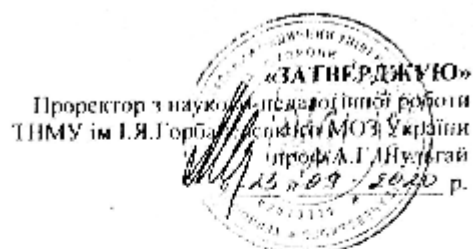
5. **Місце впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** навчальний рік 2020-2021.
7. **Форми впровадження:** У навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять
8. **Зауваження та пропозиції:**

Відповідальний за впровадження:
 Зав.кафедрою патологічної фізіології
 Проф. Дещефіль О.В.



« 10 » 09 2020 р.

ДОДАТОК В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

1. **Автор:** Аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України Якимчук Олександр Миколайович
2. **Найменування пропозиції для впровадження:** Вибір методу та оптимізація знеболення жінок на операціях кесарського розтину з транзиторним гестаційним гіпертензіозом
3. **Установа розробник :** кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України
4. **Джерела інформації:**
Олійник О. В., Якимчук О. М., Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2. С. 91–94.
Олійник О. В., Бойчук А. В., Семків А. Л., Якимчук О. М., Ефективність та вплив епідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових пологів// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології
Якимчук О. М., Кліщ І.М., Бойчук А. В., Вакуленко Д.В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М.М., Павлітшин А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії пат. № 132078, Україна, МПК А61В 5/01, № u201809117 ; заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.
5. **Місце впровадження:** кафедра акушерства і гінекології №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** навчальний рік 2020-2021.
7. **Форми впровадження:** У навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології №2 ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять
8. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Зав.кафедрою акушерства та гінекології №2
Проф. Геряк С.М.

в 14 в 09 . 2020 р.

ДОДАТОК В.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Головний лікар Українського
 науково-практичного центру
 ендокринної хірургії, трансплантації
 ендокринних органів і тканин
 МОЗ України
 Т.А. Остапенко
 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Вплив передопераційного стресу на варіабельність серцевого ритму

назва пропозиції для впровадження¹

2. Кафедра акушерства та гінекології ННІ ПО ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46000, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.

автори: Бойчук А.В., Якимчук О.М.

установа-розробник, її поштовий індекс, ПІБ авторів²

3. Джерело інформації *Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині: матеріали II ізраїльсько-українського наукового симпозиуму, 8-9.11.2018р. Київ, 2018.*

назва, рік видання методичних рекомендацій

Вплив передопераційного стресу на варіабельність серцевого ритму.

інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо

4. Впроваджено за ПРВ 2020 р.³ в

5. Строки впровадження⁴ з 05. 2020 по 11.2020

6. Загальна кількість спостережень⁴ 28

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

8. Зауваження, додатки⁴

" 3 " грудня 2020 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач хірургічного відділення

посада, підпис, ПІБ

Войтенко В.В.

1. Узагальнені акти, впровадження затверджує зам. завідуючого відділом охорони здоров'я
2. Заповнюється розробником

ДОДАТОК В.6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

1. **Автор:** Аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України Якимчук Олександр Миколайович
2. **Найменування пропозиції для впровадження:** Вибір методу та оптимізація знеболення жінок на операціях кесарського розтину з транзіторним гестаційним гіпертензіозом
3. **Установа розробник :** кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України
4. **Джерела інформації:**
 Олійник О. В., Якимчук О. М. Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2. С. 91–94.
 Олійник О. В., Бойчук А. В., Семків А. Л., Якимчук О. М. Ефективність та вплив спідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових дологів// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології
 Якимчук О. М., Кліш І.М., Бойчук А. В., Вакуленко Д.В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М.М., Павлишин А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії пат. № 132078, Україна, МПК А61В 5/01, № u201809117 ; заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.
5. **Місце впровадження:** кафедра акушерства і гінекології №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** навчальний рік 2020-2021.
7. **Форми впровадження:** У навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології №2 ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять
8. **Зуваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
Зав.кафедрою акушерства та гінекології №1
Проф.Маланчук Л.М.

« 18 » 01 2021 р.

ДОДАТОК В.7

«ІНТЕРСКОУ»
 Проректор з педагогічно-педагогічної роботи
 ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
 проф. А. В. Шумай
 27.01.2021 р.

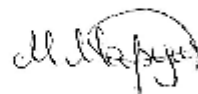
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

1. **Автор:** Аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України Якимчук Олександр Михайлович
2. **Найменування пропозиції для впровадження:** Зміни гомеостазу організму щурів на фоні гіперфункцією щитоподібної залози під впливом різних засобів для наркозу
3. **Установа розробник:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України
4. **Джерела інформації** Якимчук О.М., Кліщ І.М. Реакція редокс-системи на дію окремих засобів для наркозу за умов експериментального гіпертиреозу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020.№ 3. С. 127-131.

Кліщ І. М., Якимчук О. М. Вплив тиреоїдних гормонів та засобів для наркозу на обмін фолатів в організмі щурів в експерименті. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020. № 1. С. 137-139

Klishch I. M., Yakymchuk O. M., Boychuk A. V. Influence of thyroid hormones and drug for anesthesia on homeostasis of the humoral part of the immune system and Red-OX system in the rat's body. Journal of Education, Health and Sport. 2020.Vol.10,№11.P.213-218.
5. **Місце впровадження:** кафедра функціональної та лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
6. **Термін впровадження:** навчальний рік 2020-2021.
7. **Форми впровадження:** У навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського у матеріалах лекцій,практичних, семінарських занятт.
8. **Зауваження та пропозиції:**

Відповідальний за впровадження:
 Зав.кафедрою функціональної та лабораторної діагностики
 Проф.Марущак М.І.



« 25 » 01 2021 р.

ДОДАТОК В.8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих в дисертаційній роботі в навчальний процес

1. **Автор:** Аспірант кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України Якимчук Олександр Михайлович
2. **Найменування пропозиції для впровадження:** Вибір методу та оптимізація знеболення жінок на операціях кесарського розтину з транзиторним гестаційним гіпертиреозом
3. **Установа розробник :** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського МОЗ України
4. **Джерела інформації:**
 Олійник О. В., Якимчук О. М., Застосування об'єктивної оцінки глибини наркозу для оптимізації знеболення кесарського розтину. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2. С. 91–94.
 Олійник О. В., Бойчук А. В., Семків А. Л., Якимчук О. М., Ефективність та вплив епідуральної анестезії на перебіг фізіологічних термінових пологів// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології
 Якимчук О. М., Кліщ І.М., Бойчук А. В., Вакулєнко Д.В., Якимчук Ю. Б., Якимчук М.М., Павлички А. В. Спосіб оцінки передопераційного стресу (передопераційної тривожності) за допомогою артеріальної осцилографії пат. № 132078, Україна, МПК А61В 5/01, № u201809117, заявл. 03.09.2018; опубл. 11.02.2019, Бюл. 3/2019.
5. **Місце впровадження:** кафедра акушерства і гінекології ННІ ПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
5. **Термін впровадження:** навчальний рік 2020-2021.
6. **Форми впровадження:** У навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології ННІ ПО ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського у матеріалах лекцій, практичних, семінарських занять
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
 Зав.кафедрою акушерства і гінекології
 ННІ ПО ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського
 Проф.Бойчук А.В.

« 28 » 01. 2021 р.

ДОДАТОК Г.1

