

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ЧЕМЕРИС ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 617-053.3/.4-089.163-089.168-083.98

ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА
ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Курочкін Михайло Юрійович,

доктор медичних наук, професор

Дніпро 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	8
Розділ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	16
1.1. Характеристика дітей раннього віку з невідкладною хірургічною патологією.	16
1.2. Передопераційна підготовка та визначення критеріїв ефективності периоперативної інтенсивної терапії у новонароджених та дітей грудного віку.	17
1.3. Визначення показників кисневого статусу як критеріїв ефективності терапії.	26
1.4. Вивчення ендогенної інтоксикації та її маркерів під час периопераційної підготовки.	28
1.5. Мікробіологічний моніторинг та антибіотикотерапія у дітей.	33
1.6. Стресорні реакції та післяопераційне знеболення	36
1.7. Резюме	47
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	49
2.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами	49
2.2. Методи втручань	53
2.2.1. Передопераційна підготовка у дітей 1 групи	53
2.2.2. Передопераційна підготовка у дітей 2 групи	54
2.2.3. Проведення епідуральної анестезії каудальним доступом	55
2.2.4. Післяопераційне знеболення з використанням епідуральних блокад каудальним доступом	56
2.2.5. Післяопераційне знеболення з використанням опіоїдів	56
2.2.6. Оцінка післяопераційного болю у новонароджених і дітей грудного віку	56
2.3. Лабораторні методи дослідження.	60
2.3.1. Дослідження рівня токсемії	60

2.3.2. Дослідження рівня стресу	61
2.4. Методи дослідження гемодинаміки та легеневої гідратації	61
2.5. Методи дослідження кислотно-лужного стану і транспорту кисню	61
2.6. Методика визначення площі тіла дитини	63
2.7. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів	63
2.8. Методи дослідження розвитку симпатичного блоку	64
2.8.1. Чрезшкірна термометрія нижніх кінцівок	64
2.8.2. Імпедансометрія тканин нижніх кінцівок	64
2.9. Статистична обробка результатів дослідження	65
Розділ 3. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	66
3.1. Центральна гемодинаміка і транспорт кисню у новонароджених з хірургічною патологією (групи 1А і 1В).	66
3.2. Оцінка ступеня токсемії та деяких біохімічних показників у новонароджених з хірургічною патологією	72
3.3. Резюме	72
Розділ 4. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	74
4.1. Центральна гемодинаміка, рівень токсемії і транспорт кисню у дітей грудного віку зінвагінацією кишковика	74
4.2. Центральна гемодинаміка, рівень токсемії і транспорт кисню у дітей грудного віку з пілоростенозом	79
4.3. Резюме	84
Розділ 5. МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	86

5.1. Мікробіологічний моніторинг та антибактеріальна терапія в передопераційній підготовці післяопераційній інтенсивній терапії новонароджених дітей	86
5.2. Антибактеріальний моніторинг та антибактеріальна терапія в передопераційній підготовці і післяопераційній інтенсивній терапії дітей грудного віку.	88
5.3. Резюме	91
РОЗДІЛ 6. МАРКЕРИ СТРЕСУ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ЗНЕБОЛЕННІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ТА КОНТРОЛЬ РОЗВИТКУ СИМПАТИЧНОГО БЛОКУ	93
6.1. Маркери стресу при післяопераційному знеболенні у новонароджених дітей з невідкладною хірургічною патологією	93
6.2. Маркери стресу при післяопераційному знеболенні у дітей грудного віку з невідкладною хірургічною патологією	96
6.3. Резюме	99
6.4. Контроль розвитку симпатичного блоку при післяопераційному знеболенні з використанням центральних нейроаксіальних блокад у дітей раннього віку з невідкладною хірургічною патологією.	99
6.5. Резюме	101
РОЗДІЛ 7. ДОПОВНЕННЯ ДО АЛГОРИТМУ РАНЬОЇ ЦІЛЬОРІЄНТОВАНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	102
7.1. Критерії ефективності периопераційної інтенсивної терапії у новонароджених з хірургічною патологією.	102
7.2. Критерії ефективності периопераційної інтенсивної терапії у дітей грудного віку з хірургічною патологією.	107
7.3. Післяопераційне знеболення дітей першого року з хірургічною патологією.	112
ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА	114
ВИСНОВКИ	127

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

130

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

132

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБП	Антибактеральні препарати
АІТ-н	Відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей
АВР	Артеріо-венозна різниця вмісту кисню
АТ	Артеріальний тиск
ВАІТ та ХД	Відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хроніодіалізу
ВВР	Вроджені вади розвитку
ВЕ	Зсув буферних основ
ДДМ	Диско-дифузійний метод
ЕА	Епідуральна анестезія
ЕІ	Ендогенна інтоксикація
ЗМБДЛ	Запорізька міська багатoproфільна дитяча лікарня
ІДО ₂	Індекс доставки кисню
ІСО ₂	Індекс тканинного споживання кисню
КЄК	Киснева ємність крові
КДО	Кінцевий діастолічний об'єм
КПА	Контрольована пацієнтом анестезія
КСО	Кінцевий систолічний об'єм
ЛІ	Лейкоцитарний індекс (за Любимовою)
МСМ	Молекули середньої маси
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ОЦК	Об'єм циркулюючої крові
ПКР (ІДО ₂ /ІСО ₂)	Показник кисневого режиму
ПОЛ	Перекисне окислення ліпідів
РА	Регіонарна анестезія
САТ	Середній артеріальний тиск

СПОН	Синдром поліорганної недостатності
ССВЗ	Синдром системної відповіді на запалення
CaO ₂	Вміст кисню в артеріальній крові
CvO ₂	Вміст кисню у венозній крові
CI	Серцевий індекс
CM ₁	Середні молекули першої фракції при довжині хвилі 254 нм (нуклеопротейди)
CM ₂	Середні молекули другої фракції при довжині хвилі 280 нм (ароматичні амінокислоти)
CM ₁ /CM ₂	Коефіцієнт розподілення
СМП	Середньомолекулярні пептиди
УО	Ударний об'єм серця
УІ	Ударний індекс серця
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ЦВТ	Центральний венозний тиск
ЦОГ	Циклооксигеназа
ШВЛ	Штучна вентиляція легень
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт
Нв	Концентрація гемоглобіну в крові
НваО ₂	Насичення гемоглобіну киснем артеріальної крові
НввО ₂	Насичення гемоглобіну киснем венозної крові
раО ₂	Парціальна напруга кисню артеріальної крові
раСО ₂	Парціальна напруга вуглекислоти артеріальної крові
pH	Негативний логарифм концентрації іонів водню
Z	Трансторакальний імпеданс

ВСТУП

Актуальність теми. У більшості країн світу вроджені вади розвитку (ВВР) відносяться до числа тих патологій, що найчастіше зустрічаються у новонароджених та дітей першого року життя. У структурі перинатальної і малюкової смертності в розвинених країнах Європи та Північної Америки вроджені вади розвитку виходять на перше місце [18, 149]. Відомо, що у 40-50% дітей з аномаліями розвитку може бути збережене життя при своєчасній діагностиці і хірургічній корекції вродженого дефекту у плода і новонародженої дитини в перші години життя [25, 26]. Число дітей з хірургічною патологією періоду новонародженості постійно зростає і не має тенденції до зниження. За даними ВООЗ, у світі щорічно народжується 4-6% дітей з ВВР, летальність при цьому становить 30-40%. Серед новонароджених частота ВВР, що виявляються відразу після народження, становить від 2,5 до 4,5%, а з урахуванням порушень, виявлених протягом першого року життя, досягає 5% [190]. У структурі вроджених вад розвитку частка патології шлунково-кишкового тракту становить від 21,7% до 25% [26]. У 33% випадків ці вади розвитку проявляються вродженою кишковою непрохідністю [25]. Показник летальності в цій групі вад залишається високим, незважаючи на вдосконалення хірургічних методів лікування та анестезіологічної допомоги [18]. За визначенням Farrugia M. K., некротизуючий ентероколіт і вроджені вади шлунково-кишкового тракту, його перфорації у новонароджених відносяться до захворювань, які носять катастрофічний характер [107]. У новонароджених некротизуючий ентероколіт і перфорації ШКТ є найбільш важким і загрозливим для життя захворюванням. Летальність при даній патології становить 40-80% і досягає 100 % у пацієнтів з найбільш важкими формами захворювання та супутніми патологічними станами [31, 181].

На момент госпіталізації до стаціонару ступінь волемічних та електролітних розладів у хірургічних хворих може варіювати в широких межах, що в більшій мірі визначається характером основної хірургічної

патології. Гострі стани в хірургії вимагають обов'язкового проведення збалансованої інфузійної терапії, починаючи з моменту госпіталізації, далі - безпосередньо під час оперативного втручання та у післяопераційному періоді [35]. У світі проводяться різні дослідження з метою впровадження методик, що дозволяють визначити адекватність перфузії та оксигенації периферичних тканин: від використання простих параметрів до складних кінетичних моделей. Однак більшість дослідників приходять до невтішного висновку, що на сьогодні відсутній будь-який об'єктивний метод визначення і підтримки коректної тактики інфузійної терапії. Аналізуючи сучасні рекомендації і вироблені з позицій доказової медицини протоколи, можна відзначити, що моніторинг, який забезпечує контроль адекватності інфузійної терапії, включає контроль системного артеріального тиску, центрального венозного тиску, щогодинного діурезу [52].

Абдомінальні і торакальні операції у новонароджених і дітей грудного віку складають більше 60% тих, що виконуються в лікарнях, а летальність при інфекційних ускладненнях, в термінальній стадії перитоніту, інвагінації досягає 80% [56].

Такі невтішні дані пояснюються відсутністю до теперішнього часу ефективних схем лікування. Операція дозволяє провести радикальну корекцію вад розвитку у новонародженого, але не відразу усуває комплекс патофізіологічних змін, що пов'язані з основною патологією, і може призводити до порушень гомеостазу в післяопераційному періоді [31, 56].

Актуальним є поглиблене вивчення порушень гемодинаміки, оцінка кисневого статусу, оцінка ступеня токсемії у новонароджених і немовлят з хірургічною патологією під час, перед та після оперативного втручання.

Зв'язок проблеми з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – професор Боярська Л.М.): «Особливості перебігу захворювань та розробка програм

раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку, мешканців промислового міста.» Ін.14.01.10.14, № держреєстрації 0114U001397

Мета дослідження -підвищити ефективність лікування новонароджених та дітей першого року життя з гострою хірургічною патологією шляхом вивчення особливостей гемодинаміки, кисневого статусу, рівня токсемії, динаміки деяких маркерів стресу, а також особливостей мікробіологічного дослідження дітей в перед- та післяопераційному періодах.

Завдання дослідження:

1. Визначити критерії ефективності передопераційної інтенсивної терапії шляхом вивчення гемодинаміки, кисневого режиму у новонароджених та немовлят.

2. Оцінити ступінь токсемії за динамікою речовин середньомолекулярної маси та лейкоцитарного індексу в крові у новонароджених і немовлят з ургентною хірургічною патологією для визначення тактики подальшої інтенсивної терапії.

3. Оцінити ефективність та безпеку епідуральної анестезії каудальним доступом в комбінації з низькими дозами опіоїдів та нестероїдними протизапальними препаратами у порівнянні з традиційним знеболенням опіоїдами в післяопераційному періоді у дітей раннього віку за динамікою маркерів стресу і гемодинамічними показниками.

4. Оцінити ефективність розвитку і настання симпатичного блоку у новонароджених та немовлят шляхом імпедансометрії і термометрії нижніх кінцівок.

5. Оцінити особливості мікробіологічного дослідження у новонароджених і немовлят з гострою хірургічною патологією та визначити їх вплив на тяжкість післяопераційного періоду.

6. Внести доповнення до алгоритму передопераційної підготовки та післяопераційної інтенсивної терапії для підвищення ефективності лікування

новонароджених і дітей першого року життя з гострою хірургічною патологією.

Об'єкт дослідження: центральні нейроаксіальні анестезії в післяопераційному періоді, гемодинаміка, транспорт кисню, біохімічні, бактеріологічні дослідження, черезшкірна термометрія та імпедансометрія тканин нижніх кінцівок у новонароджених і дітей грудного віку з хірургічною патологією.

Предмет дослідження: вплив методів передопераційної і післяопераційної інтенсивної терапії та центральних нейроаксіальних блокад в післяопераційному періоді на гемодинаміку, транспорт кисню, рівень токсемії, легеневу гідратацію, динаміку біохімічних стрес-маркерів у новонароджених і немовлят з хірургічною патологією (клінічне дослідження).

Методи дослідження: клініко-функціональні, інструментальні, лабораторні, біохімічні, імуно-ферментні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Виявлений вплив різних методів післяопераційного знеболення на рівень маркерів стресу: кортизолу, глюкози, інсуліну. При дослідженні рівня деяких маркерів стресу у новонароджених та дітей першого року життя нами були доведені переваги комбінованого післяопераційного знеболення у дітей раннього віку з використанням епідуральних блокад каудальним доступом і НПЗП (інфулган, парацетамол) перед знеболенням опіоїдами.

Нами вперше розроблено новий неінвазивний спосіб оцінки ефективності епідурального блоку каудальним доступом у новонароджених та дітей раннього віку. Симпатична блокада приводить до збільшення кровонаповнення судин нижніх кінцівок і шкірна температура кінцівок підвищується, також кількість рідини (крові) в них зростає та електропровідність тканин збільшується, тому й імпеданс знижується. Але вимірювання імпедансу тканин нижніх кінцівок дає можливість точніше визначити час настання симпатичної блокади, ніж термометрія нижніх

кінцівок, бо зміна імпедансу не уповільнюється при низькій температурі в палаті, на відміну від температури шкіри пацієнта.

В ході дослідження в підгрупі 2А (діти першого року життя з інвагінацією кишковика) нами був виявлений прямий сильний зв'язок між показником кисневого режиму (ПКР) та коефіцієнтом SM_1/SM_2 . Також сильний прямий зв'язок у цих дітей було виявлено між SM_1 та ЛІ. При дослідженні кореляційного зв'язку між аналогічними показниками новонароджених дітей було виявлено, що зв'язок між показником кисневого режиму ПКР та коефіцієнтом SM_1/SM_2 прямий середньої сили.

Нами було встановлено, що в підгрупі новонароджених дітей, які отримували в післяопераційному періоді центральні нейроаксіальні блокади, існує прямий середньої сили зв'язок між показником болю, кортизолом та інсуліном, а в підгрупі новонароджених дітей, які в післяопераційному періоді були знеболені за допомогою опіоїдів, виявлено прямий середньої сили зв'язок лише між показником болю та інсуліном.

Також нами було встановлено, що у дітей грудного віку, які отримували центральні нейроаксіальні блокади в післяопераційному періоді, між показником болю, кортизолом, інсуліном та глюкозою існує прямий середньої сили зв'язок.

Було виявлено прямий сильний зв'язок між рівнем болю та IDO_2 .

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення в галузі клінічної медицини: анестезіології та інтенсивної терапії. На основі комплексного дослідження було внесено рекомендації до алгоритму передопераційної підготовки і післяопераційної інтенсивної терапії, які ґрунтуються на вивченні інтегральних показників оцінки ступеня важкості хворих (центральної гемодинаміки, транспорту кисню, споживання кисню, ступеня легеневої гідратації), визначення якої дозволяє запобігати ятрогенним ускладненням під час інфузійної терапії, а також вивченні динаміки середньомолекулярних пептидів у крові. Дотримання цих рекомендацій значно зменшує вірогідність

ускладнень під час операцій, особливо в групі новонароджених, у яких обмежена компенсаторна відповідь на стрес. Також внесені рекомендації до алгоритму післяопераційної інтенсивної терапії, в якому вибір післяопераційного знеболення базується на дослідженні рівнів деяких маркерів стресу (кортизолу, інсуліну, глюкози) та на вивченні центральної гемодинаміки в післяопераційному періоді у новонароджених і дітей грудного віку, а призначення і зміна антибактеріальних препаратів здійснюється за результатами бактеріологічного моніторингу, що поліпшує результати лікування і тим самим може скорочувати час перебування хворого в стаціонарі.

Впровадження. Практичні результати дисертації впроваджені в практику роботи Запорізької міської дитячої багатопрофільної клінічної лікарні №5, Запорізької обласної дитячої лікарні, Львівської дитячої лікарні «ОХМАТДИТ», Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувачем самостійно проаналізовано сучасний стан проблеми за даними літератури. Під керівництвом наукового керівника, після оволодіння методиками, автор особисто проводила функціональні дослідження гемодинаміки і трансторакального імпедансу, здійснювала забір матеріалів для лабораторних досліджень, застосовувала центральні нейроаксіальні блокади у 80 % новонароджених і дітей грудного віку з хірургічною патологією з метою знеболення в післяопераційному періоді. Розробила спосіб визначення настання симпатичної блокади у дітей. Дисертант провела аналіз, інтерпретацію, систематизацію і статистичну обробку отриманих даних, сформулювала основні положення та висновки роботи, обґрунтувала практичні рекомендації, підготувала до друку наукові праці і виступи на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження викладені на Всеукраїнській конференції молодих вчених і студентів з

міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2011), 72 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Медицина та фармація XXI століття- крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), 73 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації- 2013» (Запоріжжя, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації- 2014» (Запоріжжя, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації- 2015» (Запоріжжя, 2015), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії. Гострі порушення мозкового кровообігу» (Бердянськ, 2013), науково- практичній конференції «Анестезія та інтенсивна терапія на сучасному етапі», під час роботи десятої школи «Козацький спис» - «Регіонарна анестезія: проблемні питання та ускладнення. Лікування болю» (Запоріжжя, 2014), обласній науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Бердянськ, 2015), VII національному конгресі анестезіологів України (Дніпро, 2016). Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр дитячих хвороб ФПО, факультетської педіатрії, дитячої хірургії, кафедри медицини катастроф та військової медицини Запорізького державного медичного університету, кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» 10.11.2015 р.

Публікації. Дисертант надрукувала 15 наукових робіт: 6 у періодичних фахових наукових виданнях України; отримано 1 патент на винахід; 8 тез доповідей у матеріалах міжнародних і вітчизняних з'їздів та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 151 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних

рекомендацій, бібліографічного вказівника, який містить 193 літературних джерела, з них кирилицею – 61, латиною – 132. Робота містить 8 рисунків та 29 таблиць. Перелік використаних літературних джерел займає 21 сторінку друкованого тексту.

РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Характеристика дітей раннього віку з невідкладною хірургічною патологією

Стрімкий розвиток неонатології, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії за останнє десятиліття дозволяє забезпечити виживання новонароджених із захворюваннями, летальність при яких в 70-80-х роках ХХ сторіччя наближалась до 100% (глибоконедоношені діти, діти із вродженими вадами розвитку, тощо) [31].

Новонароджені та діти раннього віку з важкою хірургічною патологією, що потребує корекції вади розвитку в перші години або дні життя, є пацієнтами високого ризику. Інфекційний токсикоз виявляється у 86% новонароджених; у 50% інфекційний процес перебігає як важкий сепсис із септичним шоком та синдромом поліорганної недостатності, особливо в післяопераційному періоді [32, 89]. Летальність у новонароджених з атрезією стравоходу, гастрошизісом, діафрагмальними килами залишається досить високою і складає 20-80% [51, 56]. Такі невтішні дані пояснюються відсутністю до теперішнього часу ефективних схем лікування. Залишається відкритим питання щодо тривалості передопераційної підготовки [34, 53], немає єдиної точки зору відносно методики проведення ШВЛ, використання сурфактанту, вазоактивних та інотропних препаратів. Операція дозволяє провести радикальну корекцію вади розвитку у новонародженого, але не відразу усуває комплекс патофізіологічних змін, що пов'язані з основною патологією, і може призвести до порушень гомеостазу в післяопераційному періоді [56, 122].

Доношені та недоношені новонароджені реагують на тканинні пошкодження або запалення змінами поведінки і рефлексів, виникненням автономних і гормонально-метаболічних реакцій стресового типу [65,175].

Новонароджені мають високий ризик розвитку гіпотензії і зниження серцевого викиду під час анестезії у зв'язку з поганою еластичністю

шлуночків серця, неадекватною реакцією симпатичної нервової системи і підвищенням сприйнятливості до дії міокардіодепресантів на інгаляційні анестетики [103]. У новонароджених і недоношених немовлят великі хірургічні втручання, тяжкі захворювання і травми можуть призвести до великого катаболічного стресу [65, 77, 78]. При невідкладній хірургічній патології домінуючими чинниками, що визначають тяжкість стану хворого, є розлади кровообігу і дихання, метаболізму, водно-електролітного, білкового і кислотно-лужного станів.

1.2. Передопераційна підготовка і визначення критеріїв ефективності периопераційної інтенсивної терапії у новонароджених і немовлят

Обговорення питання обов'язкового проведення передопераційної підготовки вважаємо важливим, тому що більша частина дітей, що надходять у клініку з гострою хірургічною патологією, має виражені порушення гомеостазу. Якщо не проводити часткову або повну корекцію цих порушень перед операцією, то в найближчому післяопераційному періоді існує високий ризик розвитку синдрому поліорганної недостатності і, відповідно, збільшення летальності. Критичні післяопераційні стани, в тому числі і післяопераційний перитоніт, продовжують залишатися важкою і все ще невирішеною проблемою абдомінальної хірургії. Летальність від поліорганної недостатності при післяопераційному перитоніті не має тенденції до зниження і може коливатися, за даними різних авторів, в межах 30-100% [11, 16].

Рішення настільки актуальної проблеми вимагає пошуку нових патогенетичних методів лікування. Дані літератури свідчать про те, що розвиток патофізіологічних і біохімічних порушень при післяопераційних критичних станах пов'язаний зі зміною структури і функцій клітинних мембран, посиленою генерацією вільних радикалів, зниженням природнього антиоксидантного захисту, розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, порушенням системи транспорту кисню, розладами гемодинаміки, розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [11, 51, 57].

Провідними патофізіологічними чинниками порушень гомеостазу у дітей із вродженою непрохідністю шлунку є гіповолемія і дегідратація [46]. Тому передопераційна підготовка спрямована на корекцію гіповолемії, водно-електролітних розладів і нормалізацію кислотно-лужного стану. З огляду на ті обставини, що у дітей (особливо раннього віку), у зв'язку з функціональною незрілістю органів і систем, обмежені компенсаторні можливості організму при ушкоджуючих впливах (гіпоксії, ацидозу, ендотоксемії), часто виникають ситуації непередбачуваності виникнення критичних станів і складності проведення випереджувальної інтенсивної терапії [44].

У дітей з кишковою інвагінацією (особливо, якщо діагноз встановлений пізніше 24 годин, що нерідко зустрічається при пізньому зверненні до стаціонару), крім вищевказаних чинників, додається ще синдром ендогенної інтоксикації. Але час передопераційної підготовки обмежений у зв'язку з вірогідним розвитком некрозу кишки в результаті її странгуляції і грубого порушення кровопостачання до неї [9, 54]. Рідина для інфузії й обсяг терапії є важливим «наріжним каменем» у лікуванні пацієнтів в критичному стані. Основним чинником успішного лікування хірургічних хворих є раціональна інфузійна терапія. Її роль в периопераційному періоді полягає у зменшенні й усуненні розладів, що виникають в організмі під впливом основного захворювання та операційної травми [165].

Існують так звані американська і європейська моделі ІТ, які мають на увазі домінування кристалоїдних або, навпаки, колоїдних розчинів [60, 163]. Дискусія про пріоритетність того чи іншого підходу ведеться й досі. Після вивчення двох мета аналізів щодо використання колоїдів в American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support Guidelines стало очевидно, що необхідні подальші дослідження. Дискусія триває. Schierhout і Roberts провели аналіз результатів 26 досліджень, в яких порівнювались ефекти від застосування кристалоїдів і колоїдів, і виявили, що застосування колоїдних інфузійних середовищ супроводжується підвищенням летальності на 4%. У

зв'язку з отриманими результатами вони прийшли до висновку про недоцільність подальшого використання колоїдів. Однак з'явилися коментарі, які вказують на наявність вад в дизайні цих досліджень [50]. Проведені рандомізовані дослідження іноді суперечать одне одному, вибираються такі дизайни дослідження, які підтверджують або відкидають певну думку. Спроби оптимізації IT призводять іноді до суперечливих висновків: рестриктивна чи ліберальна інфузійна терапія? У червні 2013 році Комітет з оцінки ризиків, пов'язаних з безпекою лікарських засобів, Європейського агентства з лікарських речовин (PRAC EMA) завершив аналіз даних клінічних досліджень застосування інфузійних препаратів гідроетилкрохмалю у пацієнтів в критичному стані і прийняв рішення рекомендувати Європейській комісії призупинити на території Європейського союзу використання цих лікарських засобів. За висновком PRAC, в порівнянні з кристалоїдами використання розчинів гідроетидкрохмалю пов'язане з більш високим ризиком розвитку пошкодження нирок, яке потребує діалізу, а також з ризиком збільшення летальності [112, 161]. В педіатричній практиці таких досліджень не проводилось.

Периопераційні втрати досить добре вивчені. Хірургічні маніпуляції і загальна анестезія впливають на інтраопераційний гідробаланс. Будь-яка загальна анестезія супроводжується більш-менш вираженою депресією міокарда, зниженням серцевого викиду, що може супроводжуватися спазмом периферичних судин або значущою вазодилатацією [153].

Вазодилатація внаслідок симпатичної блокади на фоні спінальної або епідуральної анестезії також знижує переднавантаження та артеріальний тиск. Штучна вентиляція легень супроводжується позитивним тиском в дихальних шляхах, знижує венозне повернення і серцевий викид. Стан волеї змінює нейрогормональну або стресову відповідь на хірургічне втручання, травму, призводить до підвищення рівня циркулюючих катехоламінів, кортизолу, альдостерону й антидіуретичного гормону [22,

168]. Хірургічне втручання має різнобічний вплив на інтра- та післяопераційний волемічний статус: кровотеча, втрати в «третій простір», випаровування рідини з відкритої операційної поверхні, секвестрація в кишковоки на фоні механічної або динамічної непрохідності, положення пацієнта на операційному столі [96].

Завдання інфузійної терапії в періопераційному періоді зводяться до нормалізації показників центральної гемодинаміки, відновлення об'єму циркулюючої крові, збереження кислотно-основного стану, електролітного балансу, підтримки спланхнітичного і печінкового кровотоку, нормалізації функції печінки і нирок, підтримки адекватної гідратації і корекції рівня доставки і споживання кисню. Тому інфузійна терапія, що проводиться для корекції гіповолемії, підтримання ефективного ОЦК і профілактики неадекватної тканинної перфузії, поряд з підтриманням анестезії, забезпеченням аналгезії і міорелаксації, є одним з основних компонентів в періопераційному періоді [86].

Рекомендувати будь-які точні об'єми інфузійної терапії для конкретного втручання навряд чи можливо. Інфузійна терапія проводиться під контролем фізіологічних показників її ефективності. Для призначення адекватного об'єму, складу і темпу інфузійної терапії необхідно керуватися показниками гемодинамічного моніторингу: системної та центральної гемодинаміки, частоти серцевих скорочень і ритму серця, ознаками інтраопераційної ішемії міокарда, що поліпшить результат періопераційної інфузійної терапії. [19].

Питання як уникнути гіперволемії, а також гіповолемії залишається основним при лікуванні хворих як в ході операції, так і у відділенні інтенсивної терапії [36, 180, 189]. Вважається, що цілеспрямована інфузійна терапія в періопераційному періоді знижує ризик розвитку пневмонії, набряку легень і скорочує термін перебування пацієнта на госпітальному ліжку [80, 82].

Інтенсивне швидкісне поповнення об'єму циркулюючої крові вимагає ретельного контролю за швидкістю інфузійної терапії для запобігання її

ускладнень. Внутрішньовенні вливання слід використовувати з обережністю, за конкретними показаннями, в певних кількостях і з ретельною увагою до потенційних побічних ефектів, пов'язаних з різними препаратами. Рекомендується індивідуальний підхід до периопераційної інфузійної терапії [154, 159, 160]. Інфузійна терапія новонароджених дітей з хірургічними захворюваннями будується на загальноприйнятих цілях, завданнях і принципах [189]. Безсумнівно, що у пацієнтів у критичному стані необхідний доступ до центральної вени, новонароджені діти не є виключенням. На теперішній час віддається перевага менш агресивному методу: введення катетера в центральну вену через периферійну вену. Цей метод виключає такі загрозові ускладнення, як пневмоторакс, травма діафрагмального нерву. Основний принцип інфузійної терапії немовлят- суворе дозування рідини (перфузори і шприцеві насоси). Корекція електролітів проводиться за загальноприйнятими правилами [33].

Увесь період поповнення об'єму циркулюючої крові і корекції водно-електролітних порушень можна розділити на 3 етапи. Перший етап – лікування наявного гіповолемічного шоку або важкого ступеня дегідратації, що супроводжуються серйозними порушеннями центральної гемодинаміки. Стартовими розчинами в цьому випадку є кристалоїдні розчини в об'ємі 15-20 мл/кг, при необхідності призначаються еритроцитарна маса - 10 мл/кг [33].

Після стабілізації показників артеріального тиску, зменшення тахікардії, поліпшення периферійної мікроциркуляції приступають до другого етапу - заповнення дефіциту екстрацелюлярної рідини, натрію і корекції метаболічних порушень протягом наступних 6-8 годин. Інфузійна терапія включає розчини глюкози і сольові кристалоїдні розчини (Рингер-лактат, 0,9 % розчин NaCl та ін.) у співвідношеннях залежно від виду дегідратації (ізо-, гіпо-, гіпертонічна). Основними показниками адекватності проведеної терапії на перших 2-х етапах є нормалізація показників гемодинаміки (зниження ЧСС, підвищення системного артеріального тиску, підвищення центрального венозного тиску, діурез не менше 1 мл/кг/год) [33, 55].

Третій етап – відновлення рівня K^+ , що має важливе значення для нормального функціонування нервово-м'язових синапсів, провідної системи серця, скорочення м'язових волокон тощо. Включення в інфузійну програму препаратів калію можливе тільки після досягнення адекватного діурезу [33, 34].

Звичайно інтраопераційна крововтрата не перевищує 7-10% ОЦК і гемотрансфузія не потрібна. Найбільш серйозні і тривалі зміни показників волемічного і біохімічного статусу визначаються до та після операції у дітей з гастрошизісом, а найменші вони у дітей з атрезією стравоходу. В післяопераційному періоді у всіх оперованих дітей через 2-3 доби після хірургічного втручання відзначаються виражені зміни гомеостазу: гіпопротеїнемія, азотемія, електролітні порушення, метаболічний ацидоз, анемія [33, 55].

В найближчому післяопераційному періоді обсяг і склад інфузійної терапії залежать не тільки від фізіологічної потреби в рідині, але й від показників гемодинаміки (ступеня серцево-судинної недостатності), ниркової дисфункції, метаболічних порушень, анемії. Залежно від стану гемодинаміки об'єм рідини в першу добу післяопераційного періоду становить 80–90% добової фізіологічної потреби. Основним інфузійним середовищем є розчин глюкози з початковою концентрацією 5% або 10%. Критеріями адекватності інфузійної терапії є стабільність ваги, задовільний діурез ($>1,5$ мл/кг/год), задовільна мікроциркуляція і стабільна гемодинаміка [32, 33, 34, 120].

При короткотривалих оперативних втручаннях (менше 1 години) у немовлят звичайно не потрібне проведення інтраопераційних внутрішньовенних вливань в тому випадку, якщо відсутній передопераційний дефіцит рідини або він незначний, існує короткий період голодування, крововтрата мінімальна, а також можливий ранній післяопераційний прийом рідини. До таких операцій можна віднести герніотомію, операції з приводу водянки оболонки яєчка, перекута яєчка, циркумцизію, малі ортопедичні операції та ін. [66, 82].

При тривалих і травматичних оперативних втручаннях розрахунок необхідного об'єму інфузії під час операції повинен враховувати: 1- фізіологічну потребу; 2 – наявний дефіцит рідини; 3 – втрати в «третій» простір; 4 – крововтрату [15]. Якщо у немовлят і дітей грудного віку інвагінація кишковика і перитоніт, що потребують невідкладного оперативного втручання, у лікарів інтенсивної терапії виникає дуже складне завдання: швидке відновлення об'єму циркулюючої крові в умовах обмеженого часу. Швидкість інфузії може досягати 30-40 мл/кг/год. Це в свою чергу може призвести до ятрогенних ускладнень інфузійної терапії – набряку легень і мозку [36]. Щоб запобігати таким ускладненням, багато дослідників рекомендують контролювати серцеве переднавантаження і вимірювати центральний венозний тиск. Проте контролювати ступінь легеневої гідратації в процесі інфузійної терапії, і таким чином попереджувати розвиток набряку легень у дітей раннього віку, даний метод не дає можливості.

Підготовка до операції залежить від рівня й виду кишкової непрохідності, стану хворого, водно-електролітних порушень, наявності поєднаних вад розвитку або симптомів пологової травми [33, 46]. Передопераційна підготовка немовлят з вадами розвитку ШКТ залежить від виду й рівня непрохідності. При гострій хірургічній патології (підозра на странгуляційну кишкову непрохідність) передопераційна підготовка обмежується 40-60 хвилинами із проведенням інфузійної терапії в об'ємі 15 – 20 мл/кг/год, при низькій кишковій непрохідності - протягом 12-24 годин, при високій кишковій непрохідності операція проводилася на 1–3 добу, після клініко-лабораторного обстеження дитини й корекції водно–електролітних порушень (інфузійна терапія в об'ємі 90–100 мл/кг/добу) з постійною аспірацією шлункового вмісту і виключенням ентерального годування. Передопераційну підготовку у немовлят з вадами розвитку передньої черевної стінки проводять в середньому впродовж $(4,8 \pm 2,5)$ годин у немовлят з гастрошизісом і $(23,5 \pm 14,9)$ годин - у хворих з омфалоцеле. З метою

попередження інфікування, травмування й висихання кишкових петель їх розміщують у стерильному пластиковому контейнері і вкривають стерильною пов'язкою відразу після народження дитини [33, 137, 164].

За даними Михельсона В. А., тривалість передопераційної підготовки залежить від ступеня дегідратації. При дегідратації 1 ступеня – час передопераційної підготовки може обмежитися 4 годинами. При дегідратації 2 ступеня - час передопераційної підготовки при відстрочених оперативних втручаннях повинен бути не менше 12-24 годин. При дегідратації 3 ступеня передопераційна підготовка займає стільки годин, скільки необхідно для корекції наявних порушень - доба, дві й більше [33, 34].

На теперішній час відомі негативні наслідки гіпотермії у новонароджених дітей, особливо у недоношених: 1) гіпоглікемія; 2) метаболічний ацидоз; 3) легенева кровотеча; 4) апное; 5) шок; 6) внутрішньошлуночкові кровотечі та ін. [177]. У новонароджених дітей з хірургічними захворюваннями ризик розвитку гіпотермії вище при таких чинниках: транспортування дитини в хірургічний стаціонар на різні обстеження, в операційну; хірургічна патологія, при якій збільшується втрата тепла (гастрошизис, омфалоцеле та ін.); операції (відкрита черевна порожнина й грудна клітина, великі раньові поверхні); а також у недоношених дітей і дітей з морфофункціональною незрілістю.

У новонароджених дітей з хірургічними захворюваннями велика увага приділяється підтримці оптимального температурного режиму [55, 164]. Температура операційної повинна бути не нижче 24°C. Наявність термостабілізуючого матрацу на операційному столі обов'язкова. Температура тіла дитини має підтримуватися протягом всієї операції в інтервалі 36-36,5°C [34, 46, 178]. Тому об'єктивна оцінка клініко-функціональних і лабораторних критеріїв ефективності передопераційної підготовки у даної категорії хворих є актуальною. Тривалість передопераційної підготовки визначається станом дитини й хірургічною патологією і триває від декількох годин до 2-3 діб. При цьому вважають, що

навіть ургентна хірургічна патологія (перитоніт, гастрошизіс тощо) не є обмежуючим чинником для проведення передопераційної підготовки необхідної тривалості [56].

На думку Маркова А. А. зі співавторами, годувати при відсутності ускладнень треба через 4-6 годин після операції (пілоротомія за Фредерамштедтом) по 5-10 мл 10% розчину глюкози, а через 24 години - зціженим грудним молоком. Між годуваннями дитині дається по 10 мл 10% розчину глюкози. Щодня на кожне годування додають по 10 мл молока. На 5 день дитину прикладають до грудей 1-2 рази на добу на 5 хвилин, а через 7-10 днів переводять на семиразове годування. При ушкодженні слизової оболонки годування починають не раніше 24 годин після операції. Якщо у дитини триває блювота, то кількість молока зменшують, додаючи до нього 0,25% розчин новокаїну по одній чайній ложці 3 рази на день [29].

У свою чергу Степаненко С. М. і деякі автори [55, 56, 192] пропонують принцип застосування раннього парентерального харчування у новонароджених дітей, який дозволяє уникнути розвитку важких гіпотрофічних станів, грубих метаболічних порушень у дітей, оперованих на ШКТ. Вони пропонують починати із введення амінокислот через 12-24 години, а ліпідів - через 24-48 годин після операції, в міру стабілізації гомеостазу. Для цих цілей використовують амінокислоти (аміновен, вамінолакт) від 0,5 г/кг із наступним збільшенням дози до 2-3 г/кг, як вуглеводи застосовують 10-20% розчини глюкози [63, 105, 119]. У новонароджених дітей з пізнім відновленням функції ШКТ використовуються 10-20% розчини жирових емульсій (ліпофундин, інтраліпід). При вираженій нирковій недостатності з високим ступенем азотемії вважають за доцільне застосування протягом 2-4 діб амінокислоти аміностерил-нефро [119, 125, 174, 175].

1.3. Визначення показників кисневого статусу як критеріїв ефективності терапії

Дослідження кисневого статусу - один з найдостовірніших методів оцінки ефективності терапії у новонароджених, що дозволяє прогнозувати результат захворювання. Показники кисневого статусу є високочутливими й інформативними маркерами оцінки стану новонароджених і дозволяють прогнозувати результат захворювання [42]. При аналізі показників серцево-судинної системи та кисневого статусу у новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом, асфіксією в пологах, внутрішньоутробною інфекцією і перинатальним ураженням центральної нервової системи доведена відсутність їх чіткої залежності від нозологічної форми, що, найімовірніше, обумовлено неспецифічністю та універсальністю механізмів розвитку гіпоксемії при цих станах. Встановлено, що частота серцевих скорочень, артеріальний тиск і шоківий індекс є достовірними показниками, які дозволяють провести скринінгову оцінку стану циркуляції і транспорту кисню новонародженої дитини в критичному стані, проте для проведення патогенетично обгрунтованої диференційованої терапії необхідно більш глибоке дослідження картини кисневого статусу. Виявлено, що зниження загального вмісту кисню в крові на фоні зменшення концентрації лактату і стабілізації показників частоти серцевих скорочень характерне для всіх розглянутих критичних станів, а це свідчить про необхідність адекватної гемодинамічної підтримки у пацієнтів даної категорії [3, 4, 10, 45, 176].

Вивченню киснево-транспортної системи при різних критичних станах у дорослих для прогнозування результатів та оцінки ступеня важкості хворих присвячені роботи вітчизняних і закордонних дослідників [12, 51, 61, 136, 185]. Це питання у дітей вивчене недостатньо, що підтверджується поодинокими повідомленнями в літературі. Експериментально доведено, що величина хвилинного об'єму кровообігу перебуває в прямій залежності від споживання тканинами кисню [14]. Деякими авторами підкреслена стереотипність нейроендокринних реакцій при септичних станах, що полягають, на ранніх етапах захворювання, в зростанні вмісту в організмі компонентів симпато-адреналової системи й гормонів з катаболічним

ефектом, зокрема кори наднирників, що, у свою чергу, сприяє підвищенню рівня метаболізму, основного обміну і збільшенню метаболічної потреби клітин у кисні [5]. Концепція ціль-орієнтованої терапії в дещо іншому звучанні сформульована і для дорослих хворих хірургічного профілю. Так, в мета-аналізі Bungaard-Nielsen M. та співавт. (2007) проаналізовані практичні результати використання такого підходу. Питання значення моніторингу SvO_2 в якості можливого критерію ціль-орієнтованої терапії для ведення новонароджених і дітей грудного віку залишається суперечливим, тоді як у багатьох випадках у них початково знижений показник SaO_2 [80]. Внутрішньостравохідний доплер для моніторингу гемодинаміки у новонароджених і дітей грудного віку не використовується, а для України ще й малодоступний. В той же час діти, яким планується виконувати оперативне втручання в ургентному порядку (частіше за все новонароджені), як правило, знаходяться у критичному стані. Це диктує необхідність проведення досліджень з метою розробки для даного віку свого алгоритму ціль-орієнтованої терапії. Останнім часом активно розробляються такі оцінювальні й прогностичні підходи, в основі яких лежить аналіз системи транспорту кисню [51, 61]. Прогнозування гіпоксичного стану задовго до виникнення патологічних шляхів розвитку гіпоксії - найголовніша проблема діагностики й лікування хворих, що перебувають у критичних станах [61]. У дітей з невідкладною хірургічною патологією це питання недостатньо вивчене.

При невідкладній хірургічній патології домінуючими чинниками, які визначають тяжкість стану хворого, є розлади кровообігу й дихання, метаболізму, водно-електролітного, білкового обміну й кислотного-лужного стану [146].

На думку ряду авторів, інтегральні показники транспорту кисню такі: індекс доставки кисню, або системний транспорт кисню; індекс тканинного споживання кисню і показник кисневого режиму, що визначає ступінь збалансованості й мінливості гомеостазу [9, 15, 33, 61]. Дослідження Рябова

Г. А. (1998) показують, що для забезпечення життєздатності організму в критичному стані необхідно, щоб резерв кисневого потоку як мінімум у 2,5-рази перевищував його споживання [51]. Згідно з даними Шифріна Г. А., збалансованим показником доставки та споживання кисню відповідає ПКР 3,0-3,5 ум.од., напруженим - 2,9 ум.од. і нижче; надлишковим - 3,7 ум.од. і більше [61]. Приміром, при сепсисі і септичному шоці функція міокарда змінюється, кінцеві показники її відновлення невизначені. Дані 1980-х і початку 1990-х років показують, що у пацієнтів із сепсисом звичайне лінійне взаємовідношення між доставкою і споживанням кисню, тобто доставка кисню недостатня для задоволення метаболічних потреб пацієнта. Ці спостереження привели до гіпотези, що досягнення підвищених показників серцевого індексу та доставки і споживання кисню може поліпшити прогноз для пацієнта. Проте пізніші дослідження заперечують цю концепцію. Хоча серцевий індекс і доставка кисню корелюють з результатом, незрозуміло, чи сприяє підвищення цих показників підвищенню виживання, чи воно являє собою початковий фізіологічний резерв пацієнта [89].

1.4 Вивчення ендогенної інтоксикації та її маркерів під час периопераційної підготовки

Адекватна передопераційна підготовка значно зменшує вірогідність ускладнень під час оперативного втручання й анестезії, тому пошук критеріїв її ефективності на основі гемодинамічних показників і показників системи транспортування кисню і його споживання є дуже актуальним. Також є актуальною й оцінка ступеня токсемії щодо своєчасної корекції післяопераційної інтенсивної терапії. Виражена ендогенна інтоксикація проявляється значними порушеннями життєвоважливих функцій організму: зовнішнього дихання, гемодинаміки, обміну речовин. Останніми роками дослідженню синдрому ендогенної інтоксикації відводиться важлива роль, оскільки цей синдром розвивається при всіх патологічних станах, пов'язаних з підвищеним катаболізмом або блокадою детоксикаційних систем організму. Істотним чинником, який впливає на розвиток ендогенної інтоксикації, є

активація вільнорадикальних процесів, що реалізується у вигляді перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків, середньомолекулярних молекул і нуклеїнових кислот. Посилення і збільшення цих процесів призводить до порушення існуючого у фізіологічних умовах балансу між анти-, прооксидантними системами в бік підвищення активності останніх, тобто, до виникнення окисного стресу, що супроводжується неконтрольованою генерацією активних форм кисню, які здатні порушувати структуру і функцію клітинних мембран, що призводить до тяжких порушень клітинного метаболізму і суттєвих змін гомеостазу. Ступінь ендотоксемії оцінюється багатьма дослідниками за динамікою в крові ендотоксинів [1, 13].

Існуючі методи лабораторної оцінки концентрації ендотоксинів у крові недоступні в клінічній практиці, тому використовуються непрямі методи визначення ендотоксикозу. Одним з них є визначення концентрації речовин середньомолекулярної маси в крові [30].

Ендогенна інтоксикація - типовий системний патологічний процес, який динамічно розвивається, схильний до прогресування. Супроводжуючи основне захворювання, вона може виникати внаслідок поєднання кількох чинників: посилене утворення продуктів тканинного розпаду з подальшою їх резорбцією внаслідок зміщення обміну речовин в бік катаболізму та накопичення в організмі великої кількості вторинних метаболітів; зниження функціональної активності систем природньої детоксикації; утруднене виведення і затримка тканинних екскретів, порушення процесів елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму; а також як наслідок накопичення токсинів і продуктів життєдіяльності інфекційних агентів [6, 21].

Багатокомпонентність і складний механізм розвитку ЕІ ускладнює розробку надійних критеріїв її оцінки. Довгий час поняття « інтоксикація » не мало біохімічного субстрату для дослідження і не могло бути виміряне кількісно. В цілому, маркерами ЕІ вважається безліч показників та інтегральних параметрів гомеостазу: білірубін, трансамінази, протеази і їх

інгібітори, малоновий диальдегід, фібриноген, гаптоглобін, церулоплазмін, С-реактивний білок, креатинін, сечовина, рівень загального білка і показники протеїнограми, ШОЕ, характеристики клітинного, гуморального і неспецифічного імунітету та ін. Ці показники, зміст кожного з яких змінюється в залежності від етіології токсемії, мають значення тільки в комплексі з іншими критеріями; ґрунтуючись лише на одному з них, неможливо адекватно оцінити ступінь інтоксикації, а визначення їх усіх є трудомістким та економічно недоцільним [30]. В якості універсального біохімічного маркера ЕІ найбільш перспективним є вивчення вмісту в крові та інших біологічних рідинах фізіологічно активних компонентів, що за молекулярною масою займають проміжне положення між основним пулом білків плазми та амінокислотами. З цим класом метаболітів, названим «середніми молекулами», в основному і пов'язують поняття токсемії [6, 21]. МСМ присутні в крові здорових людей у невеликій концентрації, кількість їх дещо підвищується з віком та в осіб, що проживають в екологічно несприятливих регіонах. Однак при розвитку синдрому ЕІ вміст цих речовин значно зростає [6,21, 30]. Концентрація МСМ є інтегральним показником, потрібним для об'єктивізації токсичності певного середовища для організму незалежно від етіопатогенетичних особливостей того чи іншого захворювання. Існує думка про те, що рівень МСМ, насамперед, відображає ступінь патологічного білкового метаболізму і корелює з основними клінічними і лабораторними прогностичними критеріями обмінних порушень. Для патологічних станів, що характеризуються підвищеним рівнем МСМ, характерна активація протеїназ крові. Вважається, що до складу МСМ входять, в різних поєднаннях, регуляторні пептиди: пептидні гормони, їх фрагменти і відомі біологічно активні пептиди, серед них вазопресин, окситоцин, нейротензин, ангіотенін, адренокортикотропний гормон, глюкагон, кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид, соматостатин, соматомедин, речовина Р, секретин, фактор сну, ендорфіни, енкефаліни, деякі цитокіни та ін. У той же час, серед МСМ виявлені і так

звані нерегуляторні олігопептиди з нерегульованим вмістом і непередбачуваними властивостями, які мають кілька шляхів утворення. Розшифровка хімічної структури деяких сполук з даної групи МСМ показала, що вони є фрагментами колагену, ланцюгами фібриногену та макроглобуліну. Існують також дані, що пул середньомолекулярних токсинів може частково формуватися і за рахунок життєдіяльності кишкових бактерій [21, 40]. В групу МСМ також входять речовини небілкової природи: проміжні метаболіти, продукти аномального метаболізму, токсичні компоненти порожнинних середовищ організму - альдегіди, кетони, багатоатомні спирти, карбонові кислоти, жирні кислоти, олігосахариди, аміноцукри, глюкуронові кислоти, фосфоліпіди та їх похідні, деякі вітаміни, нуклеотиди та інші речовини, які накопичуються в кількостях, що перевищують нормальні; багато з них є токсичними тільки в надвисоких концентраціях. Істотна особливість МСМ полягає в їх високій біологічній активності: сполуки цієї групи здатні ще більш посилювати метаболічні порушення, які стали причиною їх синтезу, за типом «замкненого кола» [1, 13, 21].

У роботах В. Н. Титова (2004) висловлюється думка, що при асептичному запаленні ендогенними патогенами існують молекули білка, які вийшли з цитозоля в міжклітинне середовище, лімфоток і кров при порушенні цілісності мембран клітин різних органів, зокрема, при інфаркті міокарда, системному червоному вовчаку і ревматоїдному артриті (це креатинкіназа, лактатдегідрогеназа, міоглобін і тропоніни), а також аутоімунні комплекси, сформовані у внутрішньосудинному пулі, і макромолекули білка, фізіологічні компоненти сироватки крові, які мають афізіологічну конформацію (просторову, стеричну форму молекули) [57].

Практично при будь-якій патології і будь-якій несприятливій (стресовій) дії на організм активуються процеси вільнорадикального окислення, що призводить до накопичення токсичних речовин, які відносять до ендотоксинів. Підвищення у сироватці крові вмісту продуктів ПОЛ, а також

збільшення активності ферментів детоксикації, активних форм кисню є неспецифічними тестами ендотоксикозу. Показано, що продукти розпаду ліпідів (альдегіди, диальдегіди, епоксиди) чинять пошкоджувальну дію на різні структури клітини, білки, нуклеїнові кислоти й інші структури, отже, є ендопатогенами. Перекисне ушкодження білкових речовин призводить до їх деградації та утворення токсичних фрагментів, у тому числі молекул середньої маси [113].

До ендогенних токсинів також відносять велику групу хімічних речовин, що включає не лише токсини ліпідів, алей недоокислені продукти обміну, кініни, катехоламіни, альдегіди, кетони, біогенні аміни й інші. Молекулярна маса ендогенних патогенів коливається в широких межах. Молекулярна маса патогенів, які переходять з міжклітинного пулу у внутрішньосудинний, наприклад, міоглобін і тропонін, не перевищує 60 кД. Проте велика частина токсинів належить до МСМ [57].

Встановлено взаємозв'язок між концентрацією речовин низької й середньої молекулярної маси і підсиленням вільнорадикальних процесів в організмі, які призводять до створення продуктів перекисного окислення ліпідів і білків [113].

Підвищення або зниження рівня МСМ у сироватці крові залежать від клінічного стану хворих і мають прогностичне значення [13]. Це дозволяє вважати середньомолекулярні речовини інтегральними показниками інтоксикації. Способом прогнозування результату токсико-септичного захворювання у дітей є дослідження рівня МСМ у сироватці крові. Визначають співвідношення оптичних густин сироватки крові після осадження білків трихлороцетовою кислотою при довжині хвилі 254 нм і 280 нм. При значенні цього співвідношення менше 1,5 ум.од. і зростанні рівня МСМ більше 50% прогнозують несприятливий результат захворювання [44]. Вивчення даного напрямку є перспективним, оскільки синдром ендогенної інтоксикації розвивається практично при всіх патологічних станах і

призводить до подальшого прогресування запального процесу в організмі людини, з подальшим порушенням багатьох систем гомеостазу.

1.5. Мікробіологічний моніторинг та антибіотикотерапія у дітей

Останнім часом проблема інфекційної патології у дітей, в тому числі незрілих, набула особливої актуальності у зв'язку зі зміною особливостей як мікроорганізмів, так і контингенту новонароджених, що відбилося на перебігу інфекційного процесу [8, 28, 37, 123]. Стало зрозуміло, що більшість клітин в людському організмі представлено понад 1000 видів мікроорганізмів. Переважна більшість видів мікроорганізмів набувають симбіотичних хост-бактеріальних взаємодій, які є основоположними для здоров'я людини. Комплекс цих мікробних спільнот визначається як мікробіоти. Сучасні дані про роль людських мікробіот у новонароджених і дітей чітко вказують на те, що мікроорганізми сприяють ентеральному живленню, розвитку кишкового ангиогенезу, захисту від патогенів і розвитку імунної системи [98, 143].

Дані про грампозитивні коки, віруси і грибки переважають в доповідях учених передових країн, в той час як грамнегативні кишкові палички і гриби, як правило, зареєстровані в країнах з обмеженими ресурсами [128, 177, 179]. Деякі дослідники вказують на те, що більшість висіяних мікроорганізмів у новонароджених дітей, що госпіталізовані до відділення реанімації, були грамнегативними патогенами. *Klebsiella* пневмонії (42,8 %), *Enterobacter cloacae* (22,5 %) і кишкова паличка (13,8 %) зустрічалися найчастіше. Серед грампозитивних мікроорганізмів найпоширенішим був золотистий стафілокок (8,7 %). Всі штами *Klebsiella* та *Enterobacter* стійкі до ампіциліну. Грамнегативні патогени мали максимальну загальну чутливість до іміпенему, цефепіму, ципрофлоксацину, тоді як грампозитивні штами найбільш чутливі до ванкоміцину, іміпенему і піперациліну [100]. Проте деякі дослідники рекомендують емпіричну антибіотикотерапію розпочинати з амінопеніцилінів та/або гентаміцину [114, 139, 140, 193].

Вразливість або стійкість до інфекції у новонароджених, у тому числі в екстремально недоношених, до цього часу залишається не повністю зрозумілою. Нині більше уваги приділяється визначенню регуляції гомеостазу, контролю вродженого та адаптивного імунітету, а також його взаємозв'язку з обміном речовин [62, 83, 85]. За даними С. Michael Cotton, тривала емпірична антибактеріальна терапія збільшує ризик некротичного ентероколіту і смерті у глибоконедоношених новонароджених [84]. За останні 30 років у всьому світі поширеність бронхіальної астми значно зросла, особливо в розвинених західних країнах, і така зростаюча поширеність алергічних захворювань, в тому числі бронхіальної астми, збіглася з підвищеним числом призначень антибіотиків у розвинених країнах. За даними американських дослідників, більше 60% дітей, які перебувають на госпіталізації в соматичних стаціонарах, отримують щонайменше 1 антибіотик, а більше 90% пацієнтів хірургічних відділень, в тому числі блоків інтенсивної терапії, отримували 1-2 антибактеріальних препарата, найчастіше широкого спектру дії. Антибіотики також призначаються при 21 % первинних педіатричних амбулаторних відвідувань, з них 50 % - також препарати широкого спектру дії, найчастіше макроліди [115, 121].

Антибіотики в дитячому віці викликають порушення кишкової мікрофлори в критичний період розвитку імунітету, що може створити схильність до алергічного фенотипу, який проявляється у формі бронхіальної астми та інших поширених дитячих алергічних захворювань. Однак, хоча багато досліджень вивчали зв'язок між антибіотиками й астмою в ранньому дитинстві, питання причинного зв'язку залишається відкритим [59, 64, 179, 193].

Численні наукові дослідження даної проблеми різноспрямовані і не пояснюють повною мірою всіх етіопатогенетичних механізмів формування сепсису в силу поліморфізму клінічних проявів, зміни мікробіологічного пейзажу із резистентністю до найновітніших антибіотиків, різноманітності класифікацій, відсутності критеріїв і стандартів лікувально-діагностичного

модуля у кожному індивідуальному випадку. Тому гнійно-септичні захворювання привертають пильну увагу в плані комплексного вивчення з метою встановлення предикторів ранньої діагностики й прогнозу розвитку септичних ускладнень та адекватного підходу до обґрунтованого етіопатогенетичного лікування. Виходячи з аналізу наукових досліджень, ми прийшли до висновку, що саме інфекційні процеси в дитячій хірургії можуть бути джерелом і пусковим механізмом розвитку септичних ускладнень.

При наявності ССВЗ (синдрому системної відповіді на запалення) очевидна висока схильність організму до виникнення сепсису, але чітких клінічних і лабораторних критеріїв трансформації ССВЗ в сепсис в даний час ще не виділено, крім того, відсутність адекватних етіопатогенетичних програм лікування та алгоритмів ранньої діагностики призводить до ускладнень і високої смертності [47].

Інтраабдомінальні хірургічні інфекції супроводжуються широким спектром грамнегативних і грампозитивних анаеробних й аеробних мікроорганізмів. Грамнегативними збудниками є ентеробактерії, неспороутворюючі анаероби, псевдомонади. Частота виділення грампозитивних мікроорганізмів коливається в межах 30%.

Слід зазначити, що найчастіше в ексудаті черевної порожнини при всіх формах перитоніту переважала грамнегативна флора (60,5%) за рахунок наявності кишкової палички (27,2%) і *P.aeruginosa* (11,4%). *Clostridium spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* розподілялися рівномірно, по 7,0%. В асоціаціях мікрофлори завжди була присутня кишкова паличка (16,6%). Незважаючи на комплексне лікування, що включає санацію запального вогнища, дезінтоксикаційну та антибактеріальну терапію, в гемокультурі визначалися зростання і перерозподіл видової картини мікрофлори на користь грамнегативних бактерій за рахунок наявності монокультури *E.coli* в крові (14,9%) та асоціацій *E.coli* + *Klebsiella spp.* (*Haemophilus influenzae*) + *B.fragilis* (*Clostridium spp.*) (11,4%). Зростання грамнегативної флори

відносно грампозитивної дозволяє передбачити динаміку розвитку септичного процесу[47].

Профілактика ускладнень антибактеріальної терапії починається вже з моменту її правильного підбору, ретельного індивідуального контролю. Одночасно з призначенням антибіотиків дитині необхідно призначати протигрибкові препарати (флуконазол, амфотерицин В), а також засоби, які відновлюють мікрофлору кишківника (біфідумбактерин та ін), причому використання останніх триває не менше тижня після закінчення курсу антибіотиків. З метою зниження навантаження антибіотиками на незрілий організм недоношеної дитини в останні роки робляться спроби поєднання антибактеріальної терапії з речовинами, які підсилюють неспецифічний захист: імуноглобулінами в комбінуванні з лазеротерапією (використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання на магістральні судини з метою імуностимуляції) та метаболічною корекцією [72, 141, 142].

1.6. Стресорні реакції та післяопераційне знеболення

Останніми роками істотно зріс інтерес до проблеми післяопераційного болю і методів боротьби з ним, що обумовлено появою сучасних ефективних методів аналгезії та усвідомленням ролі адекватного знеболення в післяопераційній реабілітації пацієнтів, особливо високих ступенів ризику. Адекватна післяопераційна аналгезія є основною умовою реалізації програми активної післяопераційної реабілітації [38, 39, 90, 93].

Епідеміологічні дослідження, проведені останнім часом, виявили парадоксальний факт: якість післяопераційного знеболювання у XXI столітті не підвищується, а, навпаки, знижується. Незважаючи на увагу до цієї проблеми і розробку нових методів її вирішення, не менше 35% пацієнтів, які перенесли планові та екстрені хірургічні втручання, страждають від післяопераційного болю. Суб'єктивно якість післяопераційної аналгезії оцінили як задовільну 59,3% пацієнтів, як незадовільну - 40%. При аналізі післяопераційних больових відчуттів у 20 тисяч пацієнтів хірургічного профілю у Великобританії (2002) біль середньої інтенсивності відчули 26-

33% (29,7%), біль високої інтенсивності - 8,4- 13,4% (10,9%) хворих [40, 188].

Традиційно системне введення опіоїдних анальгетиків розглядалося в якості основи післяопераційного знеболення [152]. У той же час дані препарати не є золотим стандартом лікування гострого болю. За оцінками зарубіжних фахівців, ефективність знеболювання при традиційному призначенні опіоїдів в якості монотерапії не перевищує 25-30%. Проблема полягає в тому, що ефективна анальгетична доза найчастіше близька до тієї, яка викликає депресію дихання [79, 91, 187]. У літературі вже висвітлювалися дослідження з нейробіології болю на різних етапах філогенетичного розвитку. Ці дослідження показують, що для дітей, народжених після 26-го тижня гестації, характерна досить висока зрілість периферичних, спінальних і супраспінальних аферентних шляхів передачі больових імпульсів [102, 111,127], такі діти вже реагують на ушкодження тканин специфічною поведінкою, а також вегетативними, гормональними і метаболічними зрушеннями, що вказують на стрес або дистрес [65]. У новонароджених відзначається досить низький кліренс (на одиницю ваги тіла) багатьох лікарських речовин у порівнянні з дітьми більш старших вікових груп і дорослими. Головна причина такої відмінності полягає в неповній зрілості печінкових ферментних систем на момент народження. Навпаки, діти віком 2-6 років, порівняно з дорослими, мають більший кліренс (нормалізований за вагою) багатьох ліків. Більш висока продуктивність метаболізму за участю цитохрому Р-450 у цих дітей, порівняно з дорослими, пояснюється, в основному, більшою масою печінки на кілограм ваги у дітей, а не більшою каталізуючою здатністю самого ферменту [75]. Підвищені показники кліренсу у дітей 2-6 років, у порівнянні з дорослими, можуть означати, що у дітей повинен бути укорочений інтервал між дозами ліків. Наприклад, лікарська форма морфіну з поступовим його вивільненням, яка дорослим дається 2 рази на день, у дітей повинна призначатися три рази на день [130].

На дітей доводиться досить мала частка ринку фармацевтичних компаній, адже ці компанії довгий час неохоче проводили клінічні дослідження в педіатрії. Більшість ліків випускається у формах, призначених для застосування серед дорослих, і розрахунок доз або їх розведення в педіатричній практиці може привести до помилок [80].

НПЗП широко застосовуються у дітей. В систематичних оглядах показано, що у дорослих різні НПЗП мало відрізняються один від одного за знеболюючим ефектом, причому ін'єкційний шлях введення не дає істотної переваги перед прийомом всередину. Фармакокінетичні дослідження декількох НПЗП у дітей продемонстрували, що з урахуванням ваги, у дітей, порівняно з дорослими, кліренс та об'єм розподілу вище, а періоди напіввиведення такі ж самі [147, 155].

Кліренс деяких опіоїдів, на одиницю ваги, невеликий у новонароджених і в перші 2-6 міс. життя досягає тих же рівнів, що в зрілості [74, 106, 109, 124]. Подовження часу кліренсу метаболітів морфіну у новонароджених може посилювати такі ефекти морфіну: знеболювання, депресія дихання і, зрідка, судоми. У новонароджених після операцій на черевній порожнині може бути порушений кліренс фентанілу [106].

При народженні у дитини ще не сформовані до кінця рефлекторні реакції на обструкцію дихальних шляхів, на гіперкапнію і гіпоксемію. Ці рефлекси поступово розвиваються протягом перших 2-3 місяців життя як доношених [81], так і недоношених [77] новонароджених. У новонароджених і грудних дітей з хронічною патологією легень рефлекси вентиляції порушені, що може підвищити у них ризик депресії дихання [144]. У грудних дітей у віці 3-6 міс. знеболюючі ефекти морфіну і фентанілу ті ж, а пригнічення дихання не більше, порівняно з відповідними ефектами у дорослих з такими ж концентраціями морфіну [138, 156] і фентанілу [116] в плазмі. Подовжені інфузії опіоїдів у післяопераційному періоді широко застосовуються у дітей з віку 6 міс., при цьому, як правило, відзначається хороша ефективність і безпека [167, 174, 182, 191], що, однак, пов'язане з істотною частотою

периферичних побічних ефектів [97]. Стартові дози для продовжених інфузій морфіну коливаються від 0,01 мг/кг/год у дітей молодше 6 міс. [124] до 0,025-0,04 мг/кг/год у дітей старше 1 року. У новонароджених темп інфузійного введення опіоїдів, з розрахунку на одиницю маси тіла, а також наступні дози (теж розраховуються за масою тіла) повинні бути нижче і/або вводитися через великі інтервали, ніж у дітей наступних вікових груп.

Новонароджені, які отримують опіоїди, мають бути підключені до електронного моніторингу, бажано - з пульсовою оксиметрією, і нагляд за ними повинен здійснюватися в таких умовах, при яких можливе швидке втручання для лікування порушень дихання, оскільки моніторинг частоти дихання сам по собі може не вказувати на дедалі ближче апное. Дослідження чітко не встановили, який опіоїд переважніше для використання у новонароджених і грудних дітей - морфін чи фентаніл [169,170,175].

Фентаніл забезпечує швидко і коротку анальгезію, його застосовують при коротких хворобливих процедурах. Якщо фентаніл вводити повторно або у вигляді продовжених інфузій, він проявляє себе як тривалодіючий препарат [169, 174]. Прискорене введення фентанілу може привести до ригідності грудної стінки, яка в деяких випадках редукується введенням налоксону; в інших випадках доводиться вдаватися до нейром'язової блокади і до штучної вентиляції під підвищеним тиском [100].

Найбільш ефективні спроби поліпшення якості післяопераційної опіоїдної анальгезії ґрунтуються на оптимізації способів введення препаратів. Найсучаснішим методом є контрольована пацієнтом анальгезія, найбільшою мірою орієнтована на індивідуальні потреби пацієнта у знеболенні. При необхідності, натиснувши на кнопку дистанційного пристрою, пацієнт сам собі вводить додатковий болюс анальгетика, що надає йому відчуття незалежності і впевненості, а також полегшує роботу середнього медперсоналу [144, 157]. У контрольованих дослідженнях дітей, починаючи з 6-річного віку, доведено безпеку та ефективність анальгезії, керованої самим хворим [73]. У грудних дітей широко застосовується «знеболювання під

управлінням пацієнта» за посередництвом медсестри, що дозволяє уникнути затримок в аналгезії при епізодичних болях. Багато фахівців з паліативної медицини дозволяють батькам хворих натискати при необхідності кнопку "за бажанням хворого" ("анальгезія, керована батьками"). Однак застосування цієї методики для лікування післяопераційного болю є спірним, зважаючи на небезпеку як передозування, так і недостатнього введення препарату в осіб, які раніше не отримували опіоїди. Якщо є показання до аналгезії під керуванням хворого, то фахівці рекомендують спланувати навчання батьків, що повинно поєднуватися з обов'язковим ретельним наглядом з боку медсестринського персоналу [150].

Епідуральна анестезія пропонує численні переваги для сучасної хірургії. Ефективне лікування післяопераційного болю з допомогою епідуральної анестезії сприяє швидкому відновленню, швидшому відлученню від вентиляторів зі скороченням витрат під час знаходження в блоках інтенсивної терапії, зменшенню часу на катаболічні стани і зниженню рівня гормону стресу. Точне розміщення епідуральної голки або катетера для епідуральної анестезії гарантує, що дерматоми, які беруть участь в хірургічній процедурі, вибірково блоковані низькими дозами місцевих анестетиків [76, 99, 172, 186].

З розвитком фармакології, появою нових препаратів, таких як лівобупівакаїн, ультракаїн, ропівакаїн та інші, з'являлися також нові методи керування болем в дитячій практиці, почали застосовувати спінальну, епідуральну, каудально-епідуральну анестезію і периферичні нервові блоки [67, 68, 69, 70].

З продовженням досліджень в галузі регіональної анестезії у немовлят і дітей думка про небезпеку цих методів в даній групі населення змінилася. Поява різних нових препаратів з більш короткою тривалістю дії і більш сприятливим профілем безпеки у маленьких дітей дозволила використовувати їх для полегшення гострого болю, який в дитячій популяції зустрічається набагато частіше, ніж хронічний [69, 71].

Епідуральна анестезія й аналгезія, як правило, вважаються безпечними відносно несприятливих постпроцесуальних заходів. Досить рідкісні інфекційні ускладнення, пов'язані з тривалим стоянням епідурального катетера як у дорослих, так і в педіатричних хворих. За даними ретроспективного аналізу Sethna і співавт., епідуральні абсцеси і менінгіт зустрічаються в 1:1000 і 1:50000 випадків стояння катетера, відповідно. Але швидкість колонізації шкіри на ділянках постановки епідурального катетера у дітей вищий, ніж у дорослих на 35%. Найчастіше в посівах виявляють метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA), золотистий стафілокок і коагулазонегативні стафілококи [171].

Високотехнологічні методи післяопераційного знеболювання, які проводяться за допомогою безперервної епідуральної інфузії, в розвинених країнах в сукупності застосовуються у 35-50% пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання. Дані методи характеризуються високою ефективністю і порівняною безпекою. Широко застосовується регіонарне знеболювання, його відрізняє висока ефективність і безпека, зокрема у дітей після наркозу й операції [49, 108], при блокаді периферичних нервів [87] і при епідуральній анестезії [131, 152, 189]. Епідуральна анестезія ефективна навіть у новонароджених (доношених та недоношених) [152]. Епідуральна анестезія у новонароджених і грудних дітей вимагає від лікарів і медсестер досвіду роботи в цій галузі, а також уважного спостереження, модифікації методик і ретельного підбору препаратів [114].

У британському дослідженні проаналізовано частоту депресії дихання при використанні опіоїдів за допомогою внутрішньовенної КПА, а також при їх внутрішньом'язовому та епідуральному введеннях; результати свідчать про перевагу епідурального введення препаратів [94]. В даний час місцеві анестетики широко застосовуються у дітей. Вони цілком прийнятні в плані безпеки, хоча при надлишковій їх концентрації в плазмі можуть виникати судоми та пригнічення серцевої діяльності. Аміно-аміди (наприклад, лідокаїн і маркаїн) мають більш вузькі показання для лікування новонароджених і

грудних дітей, ніж для дітей наступних вікових груп і для дорослих [134, 145]. Ці препарати повинні застосовуватися у новонароджених і грудних дітей з особливою обережністю, тому що їх метаболічний кліренс у таких дітей уповільнений і, відповідно, відбувається накопичення ліків під час інфузій [134]. Крім того, в даному віці відзначаються досить високі концентрації незв'язаного анестетика за рахунок пониженого вмісту альфа 1-глікопротеїну в плазмі, до того ж, у дітей, ще не здатних розповісти про свої скарги, буває важко розпізнати симптоми токсичних ефектів, що насуваються. Максимальні рекомендовані дози лідокаїну у новонароджених становлять 4 мг / кг без адреналіну і 5 мг / кг з адреналіном, а у дітей старше 1 року - 5-7 мг / кг. Максимальні рекомендовані дози маркаїну, в поєднанні з адреналіном або без такого, складають 2 мг / кг у новонароджених і 2,5 мг / кг у дітей старше одного року [145].

Роль тканинного запалення в механізмах центральної сенситизації найважливіша, а отже, і в формуванні хронічного болю воно є показанням для обов'язкового включення в схему лікування післяопераційного болю НПЗП. За рахунок пригнічення запальної відповіді на хірургічну травму НПЗП перешкоджають розвитку сенситизації периферичних ноцицепторів. Можна стверджувати, що НПЗП є засобами патогенетичної терапії болю [38, 41].

Поява внутрішньовенної форми парацетамолу істотно підвищила цінність і розширила показання до застосування препарату в якості базисного компонента мультимодальної післяопераційної аналгезії. Внутрішньовенний парацетамол перевершує таблетовані форми щодо безпеки, оскільки характеризується більш передбачуваною плазмовою концентрацією в ранньому післяопераційному періоді. При пероральному призначенні виявлені значні коливання концентрації парацетамолу в плазмі в ранньому післяопераційному періоді, в тому числі досягнення небезпечно високих рівнів, порівняно з внутрішньовенним застосуванням [118]. В даний час в Європі парацетамол в післяопераційному періоді отримують 90-95%

пацієнтів. Зазвичай препарат вводять внутрішньовенно під час операції, приблизно за 30 хвилин до її закінчення, що забезпечує спокійне, безболісне пробудження. Відсутність болю протягом перших 4-5 годин після операції позитивно впливає на подальшу динаміку больового синдрому. Повторно 1 г парацетамолу вводять через 4 години, а потім кожні 6 годин (максимальна доза - 4 г на добу). Через 1-3 дні застосування внутрішньовенного парацетамолу пацієнтів переводять на його пероральну форму, яка є основним анальгетиком, що призначається при виписці з клініки. У зв'язку з імовірністю виникнення побічних ефектів при призначенні як традиційних НПЗП, так і селективних інгібіторів ЦОГ-2 пацієнтам з патологією серцево-судинної системи можна вважати, що парацетамол найближчим часом буде відігравати все більшу роль в післяопераційному знеболенні [117].

Кетамін є унікальним внутрішньовенним анестетиком, що має властивості анальгетика. Відомі побічні ефекти кетаміну привели до того, що наприкінці 1980-х років він «впав у немилість». У той же час необхідно знати, що використання малих доз кетаміну (0,1-0,2 мг/кг, внутрішньовенно) характеризується опіоїдзберігаючим ефектом, підвищенням якості знеболювання і мінімумом побічних ефектів [129, 162].

У ряді досліджень описано успішне застосування малих доз кетаміну в поєднанні з регіонарною і/або опіоїдною анальгезією. Болюсне введення однієї дози кетаміну (0,1-0,15 мг/кг, внутрішньовенно) під час операції викликає виразний опіоїдзберігаючий ефект в післяопераційному періоді у пацієнтів, які перенесли ортопедичні та абдомінальні операції [104, 148]. Цікаво відзначити, що середні дози кетаміну (250 мкг/кг) в післяопераційному періоді здатні підвищити якість знеболювання у пацієнтів, резистентних до опіоїдних анальгетиків. Як відомо, при використанні значних доз опіоїдів короткої дії (фентаніл, суфентаніл) може гостро розвинутися стійка опіоїдіндукована гіперальгезія. Для профілактики даного стану використовують повторні введення малих доз кетаміну [135].

В даний час не існує ідеального анальгетика або методу лікування гострого післяопераційного болю. Наблизитися до вирішення проблеми адекватності післяопераційного знеболювання можна лише, реалізуючи в клініці концепцію мультимодальної анальгезії, що передбачає одночасне призначення двох і більше анальгетиків та/або методів знеболення, що мають різні механізми дії і дозволяють досягти адекватної анальгезії при мінімумі побічних ефектів. Мультимодальна анальгезія в даний час є методом вибору післяопераційного знеболювання. Її базис - призначення неопіїдних анальгетиків (НПЗП і парацетамол), яке у пацієнтів з болями середньої і високої інтенсивності поєднується з використанням опіїдних анальгетиків і методів регіонарної анальгезії [182].

Найважливішим завданням мультимодальної анальгезії є переривання аферентного потоку ноцицептивних стимулів від периферичних больових рецепторів в органах і тканинах до сегментарних структур ЦНС (задніх рогів спинного мозку). Це завдання може бути успішно вирішене за допомогою різних методів регіонарної анальгезії. Все ширше впровадження методів РА в схемі знеболювання обумовлене в першу чергу усвідомленням фахівцями їх позитивного впливу на патофізіологію раннього післяопераційного періоду, а також більш високим рівнем безпеки їх застосування [92]. Величезну роль в розширенні застосування методів РА зіграла поява сучасних місцевих анестетиків, а також одноразових засобів їх доставки до органів і тканин [142, 173]. У теперішній час існує об'єктивна неінвазивна оцінка розвитку симпатичного блоку (за рахунок покращення мікроциркуляції) після здійснення центральної або периферійної нейроаксіальної анестезії [20, 177]. Опіїди, як основні компоненти терапії болю, мають добре відомі побічні ефекти, які обмежують їх використання не тільки у педіатричних пацієнтів. Сучасна концепція лікування болю включає мультимодальний підхід, головною метою якого є зменшення доз використовуваних опіїдів, поєднання їх з іншими препаратами або методами для того, щоб зменшити побічні ефекти, зокрема післяопераційну депресію дихання [126]. Вибір того

чи іншого способу знеболювання у новонароджених та дітей раннього віку проводиться відповідно до тяжкості болю, який передбачається. Знеболення повинно носити мультимодальний характер, бути профілактичним (превентивним), безперервним, забезпечувати максимальне полегшення болю, мати мінімальні побічні ефекти, враховувати індивідуальні особливості пацієнта, бути простим у застосуванні. В даний час в усьому світі визнається актуальність проблеми поширеності болю і стресу у новонароджених та дітей раннього віку, які лікуються в стаціонарі. Одночасно підкреслюється право дітей отримати ефективну і безпечну знеболюючу терапію [34, 56].

Загальна анестезія також вважається імуносупресивною, такою, що безпосередньо зачіпає імунні механізми шляхом активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатичної нервової системи. Леткі анестетики за допомогою механізмів, які лише частково пояснені, порушують функції NK-клітин, Т-клітин, дендритних клітин, нейтрофілів, макрофагів. Крім того, опіодні анальгетики інгібують як клітинний, так і гуморальний імунітет у людини, в той час як епідуральна анестезія послаблює хірургічну стресову реакцію, запобігає післяопераційному апоптозу лімфоцитів і таким чином підвищує стресову та інфекційну стійкість організму [17]. У формуванні регуляції механізму компенсації у відповідь на різні екстремальні чинники, які впливають на організм, ендокринній системі відводиться одна з провідних ролей. Стресорна реакція реалізується за допомогою взаємозалежних змін продукції медіаторів і гормонів. Однією з головних і найбільш вивчених ендокринних ланок, яка відповідає за зовнішній вплив і формування адаптації організму, є гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна і симпатоадреналова системи. Однак відома роль інших ендокринних регуляторних ланок (гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної), які грають важливу роль в цих процесах[24].

Таким чином, дані літератури свідчать, що в механізмах регуляції гомеостазу організму для забезпечення адаптації у відповідь на стресові впливи, зміни гормональної секреції являють собою своєрідний каскад взаємопов'язаних реакцій. Дисфункція в будь-якій ланці вимагає включення резервних можливостей організму. З'ясування цих механізмів та їх ролі в патогенезі порушень, які вони викликають, - фундаментальна проблема біомедичних досліджень. Її рішення дозволить вдосконалити способи профілактики і лікування захворювань, у розвитку яких стресорний чинник відіграє певну роль. Розробка і додаткове використання препаратів, що активують адаптацію до дії ушкоджуючих чинників, значно підвищать ефективність основних терапевтичних заходів при лікуванні цих захворювань [24]. Концепція стресу, запропонована Г. Сельє, розповсюдилася як в експериментальних дослідженнях, так і в клінічній практиці. Згідно із Г. Сельє, під впливом гормонів гіпофіза і надниркових залоз виникає неспецифічний адаптаційний синдром, який характеризується гіпертрофією наднирників, виличкової і лімфатичних залоз, виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту. Останніми роками уявлення про стрес як про розгалужену системну реакцію організму підтверджені роботами вітчизняних і зарубіжних вчених [58, 88] з урахуванням того, що при стресі порушуються функції серцево-судинної системи, киснезабезпечуючі, психічні механізми, змінюється імунітет, рівень катехоламінів, гормонів щитоподібної, статевих та інших залоз внутрішньої секреції. Реалізація стресових реакцій організму відбувається в першу чергу через систему гормональних зрушень, спрямованість яких визначається швидкістю дії і видом стресового впливу.

Стрессова реакція здійснюється шляхом активації гіпоталамо-симпато-адреномедулярної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та ренін-ангіотензинової систем [88]. При цьому вивільняються «гормони стресу» - катехоламіни, кортикостероїди, глюкагон, гормон росту, ренін, які підвищують активність кардіоваскулярної системи. Зокрема, гіпоталамус

секретує кортикотропін-релізінг-гормон, який стимулює виділення гіпофізом адренкортикотропного гормону, який у свою чергу активує виділення залозами кортизолу. Фізичний стрес призводить до збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові. За відомостями одних авторів [58], при хронічному посттравматичному стресі рівень кортизолу в біологічних рідинах знижується.

У захисті організму від надлишкової активації відповіді на стресорний вплив, що приводить до ушкоджень, беруть участь центральні і локальні стрес-лімітуючі системи, в тому числі система антиоксидантного захисту. Аналіз даних літератури [184] показує, що розвиток стресу, незалежно від його природи, призводить до погіршення ензиматичних і неензиматичних антиоксидантів, серед яких виділяють супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидази, вітаміни групи А, С, Е, поліненасичені жирні кислоти фосфоліпідів.

1.7. Резюме

Незважаючи на успіхи та широке впровадження нових досягнень в хірургії дитячого віку, результати лікування не завжди відповідають очікуванням. Відсутні чітко регламентовані критерії готовності дитини до оперативного втручання з урахуванням періоду новонародженості, а також анатомо-фізіологічних особливостей раннього дитячого віку хворого. Існує необхідність підвищувати рівень антиноцицептивного захисту і водночас знижувати дози наркотичних анальгетиків у пацієнтів раннього віку не тільки під час оперативного втручання, але і в післяопераційному періоді. Антибактеріальна терапія займає одне з ключових місць у лікуванні пацієнтів, що знаходяться у ВАІТ. Зараз не можна говорити про налагоджену систему моніторингу за антибактеріальною резистентністю мікроорганізмів в Україні, тому дослідження в цій галузі досить актуальні.

Таким чином, проблема передопераційної підготовки та її критеріїв, а також післяопераційної інтенсивної терапії, з достатнім знеболенням та адекватною антибіотикотерапією дітей раннього віку ще далека від

остаточного рішення. Пошуки додаткових стратегій терапії залишаються відкритими.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету (ректор-професор, д. мед. н. Колесник Ю.М., завідувач кафедри – професор, к. мед. н. Боярська Л. М.), у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей та відділенні анестезіології, інтенсивної терапії та хроніодіалізу комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатoproфільна лікарня № 5» (головний лікар- Токар О. І., завідувачі відділеннями –Денисенко І. Г., Капуста В. М.). Імуноферментні дослідження проводились у Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ (начальник- професор, д. мед. н. Абрамов А. В.).

Дане дослідження проводили з урахуванням основних положень ICHGCR та принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій щодо залучення людей як суб'єктів, викладених у законодавстві України, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини, концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень.

2.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами

Для рішення поставлених задач обстежено 107 дітей із вродженими вадами розвитку (атрезія стравоходу, анусу та прямої кишки, дванадцятипалої, порожньої та клубової кишок), інвагінаціями кишковика та пілоростенозом, що знаходились на лікуванні з 2008 до 2015 року у клініці. Дівчат 27 (25,2 %), хлопчиків - 80 (74,8 %).

У всіх обстежених дітей реєстрували стать, вік дитини, характер перебігу вагітності і пологів, вагу тіла при народженні і госпіталізації до стаціонару, тривалість захворювання, групу крові та Rh-фактор, клінічні симптоми захворювання. При госпіталізації до відділень лікарні, крім аналізу

об'єктивних даних, всім дітям проводили загальноклінічні та біохімічні дослідження крові і сечі. Перед включенням у дослідження у батьків була отримана інформована згода на участь дитини в ньому.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Вік, а саме: період новонародженості та діти до 1 року.
2. Наявність вродженої вади або хірургічної патології ШКТ та показань до торакальних або абдомінальних операцій.
3. Згода обох батьків на участь дитини у дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

1. Відмова одного або обох батьків від участі дитини у дослідженні.
2. Несприйнятливість місцевих анестетиків.
3. Інфікування шкіри у місці пункції.

Клінічну частину роботи виконували на базі КУ ЗМБДЛ № 5. Обстежено 107 новонароджених і дітей раннього віку з хірургічно патологією (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Нозологічний розподіл дітей на етапах дослідження

№	Нозологія/ код МКХ 10	Кількість хворих
1	Атрезія анусу та прямої кишки (Q42.0, Q42.1, Q42.2, Q42.3)	19 (17,7%)
2	Непрохідність на рівні клубової та порожньої кишок (Q41.1, Q41.2)	11 (10,5%)
3	Атрезія стравоходу (Q39.0, Q39.1)	10 (9,3%)
4	Непрохідність на рівні 12-палої кишки (Q40.8, Q41.1)	10 (9,3%)
5	Інвагінація кишковика (K56.1)	30 (28%)
6	Пілоростеноз (Q40.0)	27 (25,2%)
	Всього	107 (100%)

В залежності від віку діти розподілені на дві групи. Першу групу склали 50 новонароджених (від 1 до 28 днів життя) з атрезіями на всіх рівнях

кишковика, високою або низькою вродженою непрохідністю кишок. Серед новонароджених пацієнтів 14 % (7 дітей) були недоношеними: строк гестації 36-37 тижнів, маса тіла таких дітей складала більше, ніж 2000 г; 86 % дітей народились зі строком гестації більше 37 тижнів, масою тіла більше 2500г. Другу групу - 57 дітей від 1 місяця до 1 року з інвагінаціями кишковика або пілоростенозом. Серед дітей другої групи 10,5 % (6 дітей) народились зі строком гестації 36-37 тижнів, масою тіла від 2000г, інші 89,5 % дітей були доношеними, їх маса тіла при народженні становила від 2500г.

В залежності від патології та методики післяопераційного знеболення діти кожної групи поділені на дві підгрупи: А та В.

Нозологічний склад 1А (основна підгрупа, n=30): 19 хворих (63,3%) з низькою кишковою непрохідністю (атрезія анусу та прямої кишки), 11 хворих (36,7%) з непрохідністю на рівні клубової та порожньої кишок (табл. 2.2), цим дітям з метою післяопераційного знеболення проводили центральну нейроаксіальну блокаду.

Таблиця 2.2

Нозологічний склад підгруп 1 групи дослідження (1А і 1В)

1А підгрупа (основна)		1В підгрупа (підгрупа порівняння)	
Нозологія	Кількість хворих	Нозологія	Кількість хворих
Атрезія анусу	19 (63,3%)	Атрезія стравоходу	10 (50%)
Непрохідність на рівні клубової та порожньої кишок	11(36,7%)	Непрохідність на рівні 12-палої кишки	10 (50%)
Всього	30 (100%)	Всього	20 (100%)

Необхідно зазначити, що всі діти основних підгруп під час операційного втручання також були знеболені за допомогою центральних нейроаксіальних блокад.

1В (підгрупа порівняння, n=20) підгрупу складала: 10 хворих (50%) з високою непрохідністю кишковика (рівень 12-палої кишки); 10 хворих (50%) з атрезією стравоходу. В цю групу увійшли діти, які з метою знеболення в післяопераційному періоді отримували опіоїди.

Розподіл на підгрупи дітей 2 групи (табл. 2.3) також був зумовлений методикою знеболення в післяопераційному періоді, а саме: діти з інвагінацією кишковика (2А підгрупа, основна, n=30) отримували центральні нейроаксіальні блокади (як під час оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді).

Таблиця 2.3

Нозологічний склад підгруп 2 групи дослідження (2А та 2В)

2А підгрупа (основна)		2В підгрупа (порівняння)	
Нозологія	Кількість хворих	Нозологія	Кількість хворих
Інвагінація кишковика	30 (100%)	Пілоростеноз	27 (100%)
Всього	30 (100%)	Всього	27 (100%)

Діти з пілоростенозом (2В, підгрупа порівняння, n=27) в післяопераційному періоді знеболювались за допомогою опіоїдів, з наступним переходом на парацетамол.

Нозологічний склад 2А підгрупи: 30 дітей (100%) з інвагінацією кишковика; 2В підгрупи- 27 дітей (100%) з пілоростенозом .

Моніторинг АТ, ЧСС, сатурації, серцевого викиду та його похідних, центрального венозного тиску і показників транспорту кисню у всіх дітей проводили в 4 етапи:

- 1) при госпіталізації хворого до відділення АІТ;
- 2) після підготовки хворого до оперативного втручання (перед операцією);
- 3) через 24 години після операції;
- 4) через 72 години після операції.

Вимір імпедансометрії (електричного опору тканин нижніх кінцівок) та температури шкіри нижніх кінцівок з метою визначення ефективності настання симпатичного блоку проводили у 2 етапи:

- 1) перед проведенням центральної нейроаксіальної блокади;
- 2) через 15-25 хвилин після проведення центральної нейроаксіальної блокади.

Визначення деяких маркерів стресу, а саме: кортизолу, інсуліну та глюкози, у дітей всіх вікових категорій проводили в 3 етапи (1, 3, 4 етап дослідження):

- 1) при госпіталізації хворого до відділення АІТ;
- 3) через 24 години після операції;
- 4) через 3 доби після операції.

Визначення маркерів токсемії у всіх пацієнтів проводили в 3 етапи (1, 3, 4 етапи дослідження):

- 1) при госпіталізації хворого до відділення АІТ;
- 3) через 24 години після операції;
- 4) через 72 години після операції.

2.2. Методи втручань

2.2.1. Методика передопераційної підготовки у новонароджених дітей 1 групи

Передопераційну підготовку новонародженим 1 групи проводили в залежності від вродженої вади розвитку шлунково-кишкового тракту. Всі діти знаходились в кувезах з постійною вологістю повітря і температурою 30-32°C, отримували O₂-терапію. У всіх дітей виконували доступ до центральної або периферичної вени, а також проводили зондування шлунку та катетеризацію сечового міхура. З метою передопераційної підготовки проводили інфузійну терапію в об'ємі фізіологічної потреби у рідині в залежності від віку новонародженого, додатково враховувався її дефіцит і триваючі втрати. Переважно використовувались ізотонічні розчини глюкози з додаванням розчинів електролітів. При коагулопатіях дітям призначалась

одногрупна свіжозаморожена плазма з розрахунку 10-15 мл/кг/добу. При артеріальній гіпотензії або нестабільній гемодинаміці використовували дофамін або добутамін в кардіотонічних дозах. При атрезіях стравоходу, а також в післяопераційному періоді всі діти були на штучній вентиляції легень. Критеріями ефективною передопераційної підготовки вважались: позитивний ЦВТ (30-50 мм вод.ст.), щогодинний діурез не менше 1,5-2 мл/кг/годину, стабільні показники артеріального тиску, відповідаючі віковим нормам, компенсованість кислотно-лужного стану, сатурація артеріальної крові не нижче 94%, сатурація венозної крові 68-72%, рН 7,3-7,4.

2.2.2. Методика передопераційної підготовки у немовлят 2 групи

Передопераційна підготовка у дітей 2 групи (з гіпертрофічним пілоростенозом та з інвагінацією кишковика) включала в себе корекцію гіповолемії, дегідратації та рівня токсемії. Корегування порушень, які викликані пілоростенозом, займало від однієї до двох діб. Враховуючи загрозу некрозу кишки, передопераційна підготовка у дітей з інвагінацією кишковика обмежена лише 2-3 годинами.

У всіх дітей виконували доступ до центральної або периферичної вени, а також проводили зондування шлунку та катетеризацію сечового міхура. Регідратацію, корекцію водно-електролітних порушень та порушень кислотно-лужного стану (метаболічного алкалозу), які виявлені у дітей з пілоростенозом, проводили з урахуванням дефіциту рідини та електролітів внутрішньовенно крапельно розчинами глюкози з розчинами електролітів. При наявності порушень коагуляції у дітей грудного віку (2 група) застосовували свіжозаморожену плазму відповідної групи з розрахунку 10-15 мл/кг/добу.

Для корекції порушень, які виникли у дітей з інвагінацією, застосовували розчини глюкози з рочинами електролітів. Враховуючи скорочений термін передопераційної підготовки, швидкість інфузії була збільшена та складала 15-30 мл/кг/год. Критеріями ефективності передопераційної підготовки були щогодинний діурез 1-1,5 мл/кг/год, позитивний ЦВТ (40-80 мм вод.ст.),

показник трансторакального імпедансу не нижче 25 Ом, стабільні і збалансовані показники гемодинаміки і транспорту кисня [61].

2.2.3. Методика проведення епідуральної анестезії каудальним доступом

Процедуру виконують при суворому дотриманні асептики. Положення на боці зазвичай використовують у дітей в силу того, що анатомічні орієнтири у них легше виявити, ніж у дорослих. Епідуральна блокада каудальним доступом виконується за стандартною методикою (рис.2.1). Протипоказаннями до проведення епідуральної блокади каудальним доступом є інфекція в зоні ін'єкції, коагулопатія або прийом антикоагулянтів, кіста куприка, вроджені аномалії нижнього відділу хребта, стан вираженої гіповолемії або гіповолемічний шок, а також підвищена чутливість до препаратів, які використовуються при анестезії.

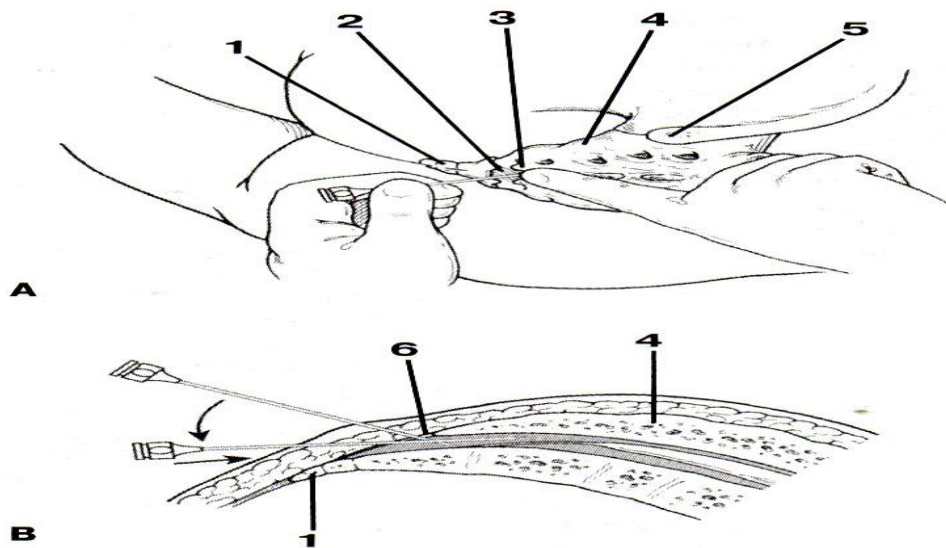


Рис. 17.4. Каудальная блокада. А. Ребенок находится в положении на боку; пальпируются рога сакрального отверстия. Игла вводится под углом 45° к плоскости крестца через крестцово-копчиковую связку, пока не появится ощущение хлопка. В. Угол вкола иглы изменяется — игла направляется параллельно плоскости крестца и вводится в каудальный канал.

1 — копчик, 2 — крестцовая щель, 3 — рога сакрального отверстия, 4 — крестец, 5 — задняя верхняя ость подвздошной кости, 6 — сакральная мембрана.

Рис. 2.1. (з кн. Д. Рамфелл, Д. Нил, К. Вискоуми Регионарная анестезия, 2008.).

2.2.4. Методика післяопераційного знеболення з використанням епідуральних блокад каудальним доступом

З метою знеболення в післяопераційному періоді застосовувались центральні нейроаксіальні блокади, які виконувались шляхом одноразового епідурального введення місцевого анестетика (0,2% бупівакаїна або наропіна) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб, на фоні цього впродовж 1 доби вводився фентаніл в дозі 4-5 мкг/кг/год, але після 1 доби переходили на значно меншу дозу - 1-3 мкг/кг/год, надалі знеболення здійснювалось за допомогою парацетамолу у вікових дозах.

2.2.5. Методика післяопераційного знеболення з використанням опіоїдів

З метою знеболення новонароджених дітей в післяопераційному періоді здійснюють постійну інфузію фентанілу у дозі 4-5мкг/кг/год протягом 2-3 діб. Далі дози фентанілу поступово зменшували – до повної відміни і призначали парацетамол внутрішньовенно або в ректальних супозиторіях (сумарна добова доза – 60 мг/кг). Знеболення дітей грудного віку також здійснювалось опіоїдами впродовж 1-3 діб, з наступним переходом на знеболення парацетамолом у вікових дозуваннях.

2.2.6. Оцінка післяопераційного болю у новонароджених і дітей грудного віку

З метою оцінки післяопераційного болю нами була обрана шкала COMFORT (табл. 2.4), яка використовується для оцінки стресу у дітей і немовлят, що перебувають в несвідомому стані і на ШВЛ.

Таблиця 2.4

№	Показник	Характеристика	Бали
1.	Занепокоєння	Глибокий сон	1
		Поверхневий сон	2
		Сонливість	3
		Не спить, неспокійний	4

		Вкрай занепокоєний	5
2.	Тривожність	Спокійний	1
		Невелика тривожність	2
		Тривожність	3
		Сильна тривожність	4
		Панічний стан	5
3.	Дихальні порушення	Немає кашлю та спонтанного дихання	1
		Спонтанне дихання, практично не реагує на вентиляцію	2
		Періодично кашель або опір вентиляції	3
		Активно дихає проти вентилятора і/або регулярно кашляє	4
		Опір вентилятору, кашель або ядуха	5
4.	Плач	Дихання тихо, не плаче	1
		Ридання або утруднене дихання	2
		Стогін	3
		Плач	4
		Крик	5
5.	Фізична рухливість	Немає рухів	1
		Періодичні легкі рухи	2
		Часті невеликі рухи	3
		Активні рухи	4
		Енергійні рухи, включаючи тулуб і голову	5
6.	М'язовий тонус	М'язового тону не має	1
		М'язовий тонус знижений	2
		Нормальний м'язовий тонус	3
		Підвищення тону м'язів, згинання пальців рук і ніг	4
		Виражена ригідність м'язів і згинання	5

		пальців рук і ніг	
7.	Мімічний тонус	Лицьові м'язи повністю розслаблені	1
		Тонус м'язів обличчя нормальний, немає вираженого напруження	2
		Напруження деяких м'язів обличчя	3
		Виражене напруження всіх лицьових м'язів	4
		М'язи обличчя спотворені гримасою	5
8.	Середній артеріальний тиск	Артеріальний тиск нижче вихідного рівня	1
		Артеріальний тиск постійно на вихідному рівні	2
		Рідко підвищення на 15% або більше від вихідного (1-3 протягом 2 хвилин спостереження)	3
		Часті підвищення на 15% або більше від вихідного (> 3 протягом 2 хвилин спостереження)	4
		Стійке підвищення на 15% або більше	5
9.	ЧСС	Частота серцевих скорочень нижче базового рівня	1
		Частота серцевих скорочень на вихідному рівні	2
		Рідко підвищення на 15% або більше від базової лінії (1-3 протягом 2 хвилин спостереження)	3
		Часті підвищення на 15% або більше від базової лінії (> 3 протягом 2 хвилин спостереження)	4
		Стійке підвищення на 15% або більше	5

Кожен показник оцінюється за шкалою від 1 до 5 балів, сумарне значення може варіювати від 9 до 45. Значення від 17 до 26 свідчать про адекватні седацію і знеболення. Оцінка болю проводилась кожні 6 годин.

2.3. Лабораторні методи дослідження

2.3.1. Методи дослідження рівня токсемії

Рівень токсемії у досліджуваних дітей оцінювали за допомогою динаміки середньомолекулярних пептидів у сироватці крові.

Відомий спосіб Габрієляна Н.І. (1983) [13] полягає в обробці сироватки крові 10% розчином трихлороцетової кислоти у співвідношенні 1:0,5. Освітлення досягається центрифугуванням зі швидкістю 3000 об/хв впродовж 30 хв. Детекцію надосадка, звільненого від грубодисперсних білків, здійснювали після попереднього розведення, при якому до 0,95 мл надосадової рідини додавали 4,5 мл дистилляту. Вимірювання проводили на спектрофотометрі СФ-46 в УФ-світлі 254 нм і 280 нм. Показники СМ визначали в одиницях оптичної щільності. Модифікований Курочкіним М.Ю. зі співавторами спосіб Габрієляна Н.І. [44] передбачає обробку сироватки крові 10% розчином трихлороцетової кислоти у співвідношенні 0,25:0,5. При цьому витрачається в чотири рази менше крові, що має важливе значення, особливо у дітей раннього віку. Далі методика не відрізняється від загальновідомого методу визначення рівня СМ у крові. Вимірювання проводили на спектрофотометрі «СФ-46» в УФ-світлі 254 нм (визначення нуклеопротеїдів) і 280 нм (визначення ароматичних амінокислот). При дослідженні 56 здорових донорів встановлені показники нормальних значень:

СМ₁ – при довжині хвилі 254 нм – $0,339 \pm 0,005$ од.опт.густ.

СМ₂ – при довжині хвилі 280 нм – $0,156 \pm 0,01$ од.опт.густ.

Таким чином, коефіцієнт розподілення у здорових людей (СМ₁/СМ₂) складає 2,14 умовних одиниць. При зростанні токсемії прогностично несприятливою ознакою є підвищення СМ₁ більше 0,5 од.опт.густ., а СМ₂ –

більше 0,4 од.опт.густ., зменшення коефіцієнта CM_1/CM_2 і прямування до 1 [44].

Також визначався лейкоцитарний індекс (ЛІ) за формулою А. Я. Любимової (1971):

$$ЛІ = \frac{\text{мієлоцити} + \text{метамієлоцити} + \text{паличкоядерні}}{\text{мієлоцити} + \text{метамієлоцити} + \text{паличкоядерні} + \text{сегментоядерні}}$$

Типовим для токсемії є збільшення ЛІ більше 0,2 ум.од.[2].

2.3.2. Методи дослідження рівня стресу

З метою визначення рівня кортизолу у сироватці крові хворої дитини використовували набір реактивів DRG Кортизол ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany), який є твердофазовим ензимпов'язаним імуносорбентним реактивом, стандартна методика ґрунтується на принципі конкурентного зв'язування. Рівень інсуліну у сироватці крові хворих визначали за допомогою набору реактивів DRG Інсулін ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany), який є твердофазовим ензимпов'язаним імуносорбентним реактивом (ELISA), за стандартною методикою, що базується на принципі «сандвіча». Рівень обох гормонів визначали за допомогою імуноферментного фотометра «Sunrise».

Рівень глюкози виміряли за стандартною методикою за допомогою портативного глюкометра «SuperGlucocard II».

2.4. Методи дослідження гемодинаміки і легеневої гідратації

Центральну гемодинаміку, а саме: ударний об'єм серця, хвилинний об'єм кровообігу, серцевий індекс, загальний периферичний опір, досліджували за допомогою методу тетраполярної реоплетизмографії за Кубічком в модифікації Пушкаря [51, 120, 132], а також за допомогою УЗД-доплера. Показники центральної гемодинаміки досліджували за допомогою апарату «Реоаналізатор»; центральний венозний тиск вимірювали апаратом Вальдмана, артеріальний тиск і пульсоксиметрію в автоматичному режимі - апаратом «Ютас-окси-200»; динамічне вимірювання трансторакального

імпедансу проводили апаратом «Реоаналізатор». Контроль за інфузійною терапією проводили за допомогою динамічного вимірювання ЦВТ і трансторакального імпедансу (Z) [27], яке здійснювали шляхом тетраполярного накладання електродів при проведенні реоплетизмографії і реєстрації опору між двома внутрішніми електродами (вимірювання показників). Цей метод ґрунтується на зворотньопропорційній залежності електропровідності легень від ступеня їх гідратації. Так, якщо проводять інфузійну терапію в режимі екстреного поповнення ОЦК і розвивається набряк легень - на моніторі реєструється достовірне зниження трансторакального імпедансу, і можна казати про підвищення електропровідності і ступеня гідратації легень. При збільшенні переднавантаження за рахунок швидкого поповнення ОЦК, яке перевищує можливості міокарда серця хворого, спостерігається підвищення ЦВТ >80 мм вод.ст. Якщо електропровідність легень знижена, ЦВТ знижений або нульовий, а трансторакальний імпеданс підвищений. Це свідчить про дегідратацію.

За даними Курочкина М.Ю. зі співавторами, у здорових новонароджених середньовікові показники трансторакального імпедансу складали 23 ± 2 Ом; при набряку легень - < 18 Ом; при дегідратації - > 30 Ом; ЦВТ - < 20 мм вод.ст. У грудних дітей середньовікові показники трансторакального імпедансу складали $31 \pm 1,5$ Ом; при набряку легень - < 24 Ом; при дегідратації та зневодненні - > 35 Ом [43].

2.5. Методи дослідження кислотно – лужного стану і транспорту кисню

Відомий спосіб оцінки кисневого забезпечення організму (А.А.Бунятян і співавт. [11, 61]) за допомогою таких показників: вміст кисню в артеріальній крові (CaO_2), індекс транспорту кисню й індекс споживання кисню [11].

Для розрахунку вмісту кисню в артеріальній крові визначають спочатку напругу кисню в артеріальній крові, а також вміст гемоглобіну і його насичення киснем, потім підставляють набуті значення до формули (Rahn,

Farni, 1964) [166]:
$$CaO_2 = 1,34 \cdot Hb \cdot \frac{SaO_2}{100} + 0,0031 \cdot paO_2,$$
 де: 1,34 - константа Гюфнера; Hb - вміст гемоглобіну, г/100 мл; SaO₂- насичення гемоглобіну киснем, 0,0031 - коефіцієнт Бунзена; paO₂- напруга кисню в крові, мм рт.ст. Індекс транспорту кисню визначають як добуток серцевого індексу і CaO₂ [110].

Індекс споживання кисню або розраховують як добуток серцевого індексу й артеріовенозної різниці за киснем або визначають шляхом прямого виміру споживання організмом кисню [51, 110].

Показники кисневого режиму досліджували таким чином: концентрація гемоглобіну визначалася гемоглобінціанідним методом на "ФЭК-56". Вміст кисню (CaO₂) в артеріальній і змішаній венозній крові розраховували за формулою:

$$CaO_2 = \frac{KEK(1,34 \cdot Hb) \cdot Hb aO_2}{100}$$

$$CvO_2 = \frac{KEK(1,34 \cdot Hb) \cdot Hb vO_2}{100}, \text{ мл/л,}$$

Системний транспорт кисню або індекс тканинної доставки кисню (ІДО) розраховували за формулою:

$$IDO_2 = CaO_2 \times CI, \text{ мл/хв/м}^2;$$

$$CI = \text{МОК}; \text{ площа тіла};$$

$$\text{МОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС};$$

$$\text{УО} = \text{КДО} - \text{КСО}$$

Споживання кисню визначали за формулою:

$$ICO_2 = CI \times \text{АВР}, \text{ мл/хв/м}^2;$$

$$\text{АВР} = CaO_2 - CvO_2$$

Показник кисневого режиму, що характеризує міру збалансованості тканинної доставки кисню і його споживання обчислювали за формулою:

$$\text{ПКР} = IDO_2 : ICO_2$$

Якщо киснева місткість крові складає 0,20 л кисню на 1 л крові, індекс транспорту кисню знаходиться в межах 550-600 мл/хв·м², а індекс споживання кисню в межах 140-160 мл/хв·м², то вважають, що кисневе забезпечення організму знаходиться в нормі [61].

Кислотно-лужний стан визначали мікроелектродним методом Аструпа.

2.6. Методика визначення площі тіла дитини

Площу тіла дитини визначали за допомогою загальноприйнятої номограми.

Значення площі поверхні тіла знаходять в точці перетину прямої, що з'єднує показники росту (на шкалі I) і ваги (на шкалі III) зі шкалою II .

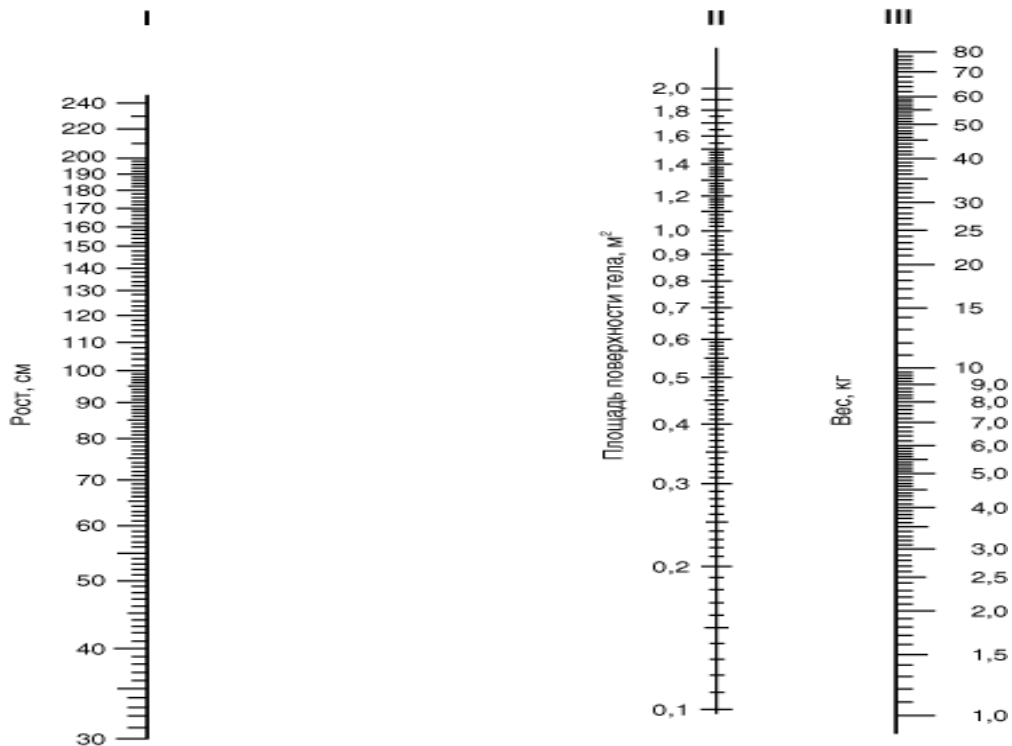


Рис. 2.2 Методика визначення площі тіла дитини (З кн. Г.Лолор-молодший , Т. Фішер , Д. Адельман "Клінічна імунологія та алергологія " (пер. з англ.), Москва, " Практика ", 2000).

2.7. Методика визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів

Всім новонародженим та дітям грудного віку з метою бактеріологічного дослідження робили змиви з верхніх дихальних шляхів при госпіталізації

хворого до стаціонару (первинні посіви), надалі дослідження проводились на 3 добу, 10 добу перебування у відділенні, якщо дитина і надалі потребувала перебування в стаціонарі, посіви проводились кожні 7 днів (повторні дослідження). Змиви проводили за стандартною методикою з використанням транспортних пробірок для біологічних рідин з гелем та пластиковим аплікатором (JS, Medical Materials, China). За стандартною методикою проводили пересів у чашки з живильним середовищем, після виявлення росту колоній мікроорганізмів проводили визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків за допомогою стандартного диско-дифузійного методу. За даними висівів з дихальних шляхів робиться висновок про динаміку позагоспітальної та нозокоміальної флори, а також приймається рішення про стартову антибактеріальну терапію за чутливістю мікроорганізмів.

2.8. Методики дослідження розвитку симпатичного блоку

2.8.1. Черезшкірна термометрія нижніх кінцівок

Моніторинг шкірної температури на нижніх кінцівках пацієнта проводили шкірним датчиком апарату Utas «ЮМ-300» (Україна, м. Київ) з чутливістю термометра до $0,1^{\circ}\text{C}$, вимірювання здійснювали до проведення епідуральної блокади каудальним доступом та через 15-25 хвилин після неї. При підвищенні температури шкіри нижніх кінцівок на більше ніж $1-1,5^{\circ}\text{C}$ констатували розвиток симпатичного блоку.

2.8.2. Імпедансометрія (вимір електричного опору) тканин нижніх кінцівок

Хворому, після попереднього зволоження шкіри стегна ізотонічним розчином хлориду натрію, накладають два електроди приладу омметру (реоплетизмографу) і вимірюють електричний опір (імпеданс), після чого фіксують показники на екрані приладу. Після виконання епідуральної блокади каудальним доступом, через 15-25 хвилин, проводять імпедансометрію вдруге, і при зниженні імпедансу більше ніж на 20% від попередніх даних, констатують розвиток симпатичного блоку.



Рис.2.2 Вимір електричного опору тканин нижніх кінцівок

2.9. Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Цифрові дані представлені як $M \pm SD$. Для перевірки нульової гіпотези про відсутність різниці між групами та етапами використовувались парний критерій Student і непараметричний критерій; в підгрупах менше 15 дітей використовували критерій Манна-Уїтні, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних бактеріологічних досліджень проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.

3.1. Центральна гемодинаміка і транспорт кисню у новонароджених з хірургічною патологією (групи 1А і 1В)

Гемодинамічні показники на першому етапі (табл. 3.1) у немовлят 1 групи характеризувались як помірна гіпердинамія кровообігу: серцевий індекс (СІ) – 4,66–4,72 л/хв/м², ЧСС в середньому 160 уд./хв; ударний індекс серця (УІ) в обох підгрупах відповідав середньовіковим показникам; сатурація венозної крові дітей обох підгруп була нижче середньовікових норм приблизно на 27%.

Таблиця 3.1

Показники центральної гемодинаміки на етапах дослідження у новонароджених 1А та 1В підгруп

Досл група	Етап дослід.	УІ, мл/м ²	СІ, л/хв/м ²	ЧСС, уд./хв	ЦВТ, мм вод.ст.	САТ, мм рт.ст.
1А (n=30)	1	28,7±0,23	4,66±0,2	159,5±5,0	15,0±5,2	52,3±4,0
	2	29,1±0,10	4,31±0,16	145,5±5,0	28,0±5,0*	55,5±2,5
	3	29,2±0,19	4,18±0,15	143,26±4,5	40,2±4,0*	53,0±2,5
	4	28,8±0,23	4,19±0,23	140,2±6,0	40,5±5,0	54,0±3,0
1В (n=20)	1	29,5±2,2	4,72±0,36	160±4,5	15,0±5,2	45,5±3,2
	2	28,6±3,5	4,2±0,35*	140,4±4,5*	28,0±5,0*	49,5±2,3
	3	29,3±2,6	4,45±0,2	149,1±3,5	32,0±4,0*	49,6±1,9
	4	28,6±3,3	4,5±0,22	150,5±4,0	40,2±4,0*	53,2±2,1

Примітка: * - (p<0,05)

Показники середнього артеріального тиску склали 52,3 та 45,5 мм рт.ст. відповідно, також у дітей обох підгруп на першому етапі дослідження зниженими були і показники центрального венозного тиску та щогодинного діурезу: 15 мм вод. ст. і 0,5 мл/кг/год. На 2 етапі, після проведення передопераційної підготовки, у дітей 1А групи відмічено недостовірне

зниження СІ –на 7,3%; стосовно дітей 1В підгрупи, у яких спостерігається достовірне зниження СІ –майже на 11% (що на 3,7% більше, у порівнянні з даними дітей 1 А підгрупи), переважно за рахунок зменшення ЧСС (при порівнянні даних зменшення ЧСС у дітей обох підгруп, констатовано, що у дітей 1В підгрупи частота серцевих скорочень знизилась на 3,7% більше, ніж у дітей 1А підгрупи- 8,8% та 12,5% відповідно); не було виявлено істотних змін УІ у дітей обох підгруп: САТ на другому етапі недостовірно підвищився – 6 і 8,6 % відповідно в обох підгрупах. Виявлені нами зміни показників СІ, САТ, ЦВТ, трансторакального імпедансу дозволили нам оцінити гемодинамічну ситуацію як нормодинамія кровообігу, нормоволемія і нормогідратація [23]. Вже до 3 етапа дослідження не відмічалось достовірних коливань гемодинамічних показників у дітей обох підгруп.

На першому етапі дослідження встановлена наявність субкомпенсованого метаболічного ацидозу (табл. 3.2) у новонароджених дітей обох підгруп, в середньому рН складав 7,27, виявлено дефіцит основ: 7,9 та 7,1 ммоль/л відповідно.

Таблиця 3.2

Показники кислотно-лужного стану на етапах дослідження у новонароджених 1А та 1В підгруп

Досл група	Етап досл	рН	p _v O ₂ , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	SvO ₂ , %
1А (n=30)	1	7,27±0,03	32,5±3,0	-7,9±0,25	51,8±2,0
	2	7,34±0,02	37,0±2,5*	-3,0±0,2*	58,0±1,8*
	3	7,35±0,3	40,5±2,5	-2,0±0,15*	69,0±2,7*
	4	7,41±0,025	41,5±3,3	-1,5±0,15*	70±3,5
1В (n=20)	1	7,27±0,034	30,3±3,5	-7,1±0,35	53,9±3,3
	2	7,34±0,025	35,4±2,5*	-3,5±0,25*	57,3±2,7
	3	7,35±0,010	40,0±3,8*	-1,6±0,15*	69,0±2,5*
	4	7,39±0,03	42,1±3,0	+1,3±0,15	69,5±2,5

Примітка * різниця достовірна (p <0,05)

Під час передопераційної підготовки, а саме на 2 етапі дослідження, рН підвищився і становив 7,34 у дітей обох підгруп, також значно зменшився дефіцит основ - на 62% і 50% у дітей 1А та 1В підгруп, що сприяло покращенню кислотно-лужного стану, але динаміка краще виражена у дітей 1А підгрупи. На 3 та 4 етапах дослідження відбулась стабілізація та нормалізація кислотно-лужного стану у всіх новонароджених дітей обох підгруп. На першому етапі було відмічено, що у дітей обох підгруп діурез дорівнював в середньому 0,5 мл/кг/год, в той же час трансторакальний імпеданс був вище середньовікових показників на 10,4 та 14,7%. Після проведення передопераційної підготовки спостерігається достовірне підвищення ЦВТ на 86,6%, також відмічено, що щогодинний діурез підвищився в 2,5 та 3 рази відповідно у дітей обох підгруп; виявлено достовірне зниження трансторакального імпеданса на 14% і на 12,2% від початкових значень.

Таблиця 3.3

Показники сатурації, легеневої гідратації і щогодинного діурезу у новонароджених 1А та 1В підгруп

Досл. група	Етап дослід.	SatO ₂ , %	Трансторак. Імпеданс, Ом	Щогодинний діурез, мл/кг/год
1А (n=30)	1	95±1,0	26,4±1,6	0,5±0,15
	2	97±1,0	22,7±1,3*	1,2±0,15*
	3	98±1,0	22,9±2,6	2,7±0,15*
	4	98±1,0	21,4±2,3	2,5±0,3
1В (n=20)	1	95±1,0	25,4±2,6	0,5±0,2
	2	97±1,0	22,3±2,0*	1,5±0,2*
	3	98±1,0	22,6±1,4	2,3±0,5*
	4	98±1,0	23,3±2,6	2,5±0,2

Примітка: * - (p<0,05)

До третього етапу в обох підгрупах істотно підвищився рівень ЦВТ і складав в середньому 40 мм рт.ст. Відстеження рівня трансторакального

імпеданса дозволило запобігати ускладненням «інтенсивної» інфузійної терапії, таким як набряк легень або головного мозку (<19 Ом) (табл. 3.3). При порівнянні динаміки відновлення показників щогодинного діурезу після проведення передопераційної підготовки (2 етап) виявлено, що у дітей 1В підгрупи діурез збільшився на 60% більше, ніж у дітей 1А підгрупи, а до 3 етапу у дітей 1А підгрупи діурез зріс більше ніж на 75% відносно діурезу дітей 1В підгрупи, у порівнянні з попереднім етапом. Трансторакальний імпеданс знизився майже на 2% більше у дітей 1А підгрупи, ніж у дітей групи порівняння на 2 етапі дослідження.

ПКР при госпіталізації дітей до відділення був напруженим: 2,86 та 2,46 ум.од. відповідно (табл. 3.4). Виявлено високі показники як індексу тканинного споживання ($381,85$ і 453 мл/хв/м²), так і індексу доставки кисню (1098 і 1108 мл/хв/м², відповідно), ІДО₂ був підвищеним за рахунок підвищеного СІ.

Таблиця 3.4

Показники транспорту кисню у новонароджених 1А та 1В підгруп

Досл. група	Етап досл.	АVO ₂ , мл/л	І ДО ₂ , мл/хв/м ²	ІСО ₂ , мл/хв/м ²	ПКР, ум.од. (ІДО ₂ /ІСО ₂)
1А (n=30)	1	81,2±2,5	1098,1±26,0	381,85±20,4	2,86
	2	60,9±1,8*	1015,8±19,6	267,5±19,5*	3,78*
	3	60,8±3,3	871,6±18,4*	255,4±14,7	3,41
	4	60,9±2,8	880,5±20,5	256,3±18,6	3,43
1В (n=20)	1	94,7±4,6	1108±35,2	453±18,7	2,46
	2	75,8±5,2 *	897,9±28,6*	314,8±19,0*	2,84*
	3	59,7±3,7*	951,5±28,7	271,6±15,0*	3,5*
	4	55,4±4,3	843,3±32,5*	246,98±18,5	3,41

Примітка * різниця достовірна (p < 0,05)

При визначенні показників транспорту кисню у немовлят 1А підгрупи тканинне споживання кисню (ІСО₂) на другому етапі дослідження достовірно знизилось на 29,9%, у дітей 1В підгрупи також було достовірне зниження –

на 30,1%; ІД_{O₂} в 1А підгрупі недостовірно знизився- всього на 7,6%, а у немовлят 1В підгрупи зниження цього показника було більш суттєвим, він знизився на 18,9%. Таким чином, показник кисневого режиму (ПКР) в 1А підгрупі був надмірним – 3,78 ум.од., а у дітей 1В групи все ще залишався напруженим -2,84 ум.од., але наближувався до збалансованого. У порівнянні показників ПКР у дітей обох підгруп виявлено, що зростання цього показника на 17% більше у дітей 1А підгрупи, ніж у дітей підгрупи порівняння на 2 етапі, але на 3 етапі відзначається, що зростання ПКР у дітей 1В підгрупи стає на 13% більше, ніж у дітей основної підгрупи і на цьому етапі відповідає збалансованим доставці і споживанню кисню у дітей обох підгруп. Також на 3 етапі виявлено, що у дітей 1А підгрупи ІД_Θ 871,6 мл/хв/м², ІСО₂ – 255,4 мл/хв/м²; у хворих 1В підгрупи ІД_{O₂} – 951,0 мл/хв/м², ІСО₂ – 271,6 мл/хв/м². Через 72 години від госпіталізації дитини до відділення АІТ достовірних змін гемодинаміки і кисневого режиму у дітей обох підгруп не спостерігалось, ПКР відповідав збалансованому [61].

3.2. Оцінка ступеня токсемії та деяких біохімічних показників у новонароджених з хірургічною патологією

Дослідження маркерів токсемії (рівня СМ), показників водно-електролітного обміну, легеневої гідратації, коагулограми проводили в обох підгрупах новонароджених дітей. Виміри проводились в 3 етапи: при госпіталізації до відділення АІТ-новонароджених дітей, через 24 години після операції, через 72 години після операції (1, 3, 4 етапи дослідження).

У хворих 1А підгрупи при госпіталізації до стаціонару показники СМ СМ₂ були підвищені (0,38 та 0,21 од.опт.густ), співвідношення СМ₁/СМ₂ становило 1,8 ум.од., ЛІ зріс до 0,31 ум.од. Зміни, виявлені в коагулограмі, свідчили про гіперкоагуляцію (підвищений фібриноген А, патологічний фібриноген Б, зменшений час згортання крові); рівень електролітів відповідав нижньому рівню середньовікових показників. Клінічне обстеження виявило млявість, гіпертермію, шкіра немовлят мала блідо-

рожевий колір із сірим відтінком, розширеною венозною сіткою, що також було розцінено як симптоми токсемії.

Через 24 години після оперативного втручання (3 етап дослідження) відбулось зростання маркерів токсемії (табл. 3.5): SM_1 - на 21%, SM_2 - на 50%, коефіцієнт SM_1/SM_2 знизився і становив 1,53 ум.од., ЛП також збільшився на 22,6% від початкових значень.

Таблиця 3.5

Показники токсемії у новонароджених 1А та 1В підгруп на етапах дослідження

Досл група	Етап	Фібриноген А, г/л	Фібриноген Б	ЛП, ум.од.	SM_1 , од.опт.густ	SM_2 , од.опт.густ	Співвідн. SM_1/SM_2
1 А (n=30)	1	5,0±0,3	+++	0,31	0,38±0,03	0,20±0,015	1,9
	3	4,6±0,3	++	0,38*	0,46±0,025 *	0,30±0,011 *	1,53
	4	3,2±0,32*	-	0,20*	0,31±0,015 *	0,15±0,01*	2,06
1В (n=20)	1	4,0±0,30	+	0,18	0,35±0,025	0,16±0,015	2,19
	3	3,7±0,25	-	0,17	0,33±0,015	0,152±0,01 2	2,17
	4	3,75±0,26	-	0,18	0,31±0,022	0,145±0,02	2,14

Примітка * різниця достовірна ($p < 0,05$)

До 4 етапу показники SM_1 , SM_2 та ЛП знизились і відповідали середньовіковим показникам, в коагулограмі – достовірно знижувався рівень фібриногену А на 36% в порівнянні з першим етапом, фібриноген Б не виявлений, коливань рівня електролітів не виявлено.

При встановленні кореляційної залежності між отриманими показниками токсемії і даними кисневого статусу, яку визначали за ранговим коефіцієнтом

Спірмена, в підгрупах новонароджених дітей отримані такі результати: між ПКР та коефіцієнтом SM_1/SM_2 коефіцієнт кореляції Спірмена становив 0,594 в підгрупі 1А і 0,625 в підгрупі 1В, що свідчить про прямий зв'язок середньої сили.

У дітей 1В підгрупи на першому етапі були наявні зниження тургору шкіри, "мармуровий" малюнок шкіри кінцівок, позитивний симптом "блідої плями". Показники токсемії на всіх етапах дослідження практично не відрізнялись від середньовікових показників (не виявлено достовірних змін). Спостерігалась незначна гіперкоагуляція, яка регресувала до 3 етапу і відповідала нормі на 4 етапі дослідження. Але у цієї категорії пацієнтів (табл. 3.6) були виявлені знижені рівні калію - 2,98 ммоль/л, хлору - 86,4 ммоль/л.

Таблиця 3.6

Деякі біохімічні показники у новонароджених 1А та 1В підгрупа етапах дослідження

Дослідж. група	Етап дослідж.	Калій плазми, ммоль/л	Натрій плазми, ммоль/л	Хлор плазми, ммоль/л
1А (n=30)	1	3,48±0,3	135,5±3,2	96,4±3,8
	3	3,8±0,25	138,4±4,6	97,0±4,2
	4	4,5±0,33*	142,7±4,0	101,3±4,0
1В (n=20)	1	2,98±0,15	137,3±3,2	86,4±4,5
	3	4,01±0,17*	139,2±3,9	95,0±3,9
	4	4,55±0,2*	138,7±4,1	104,3±4,0

Примітка * різниця достовірна (p < 0,05)

На 3 етапі рівень K^+ достовірно підвищився на 34%, рівень Cl^- підвищився на майже 10%. На 4 етапі відмічена нормалізація рівня електролітів. На всіх етапах рівень натрію відповідав середньовіковій нормі.

3.3. Резюме

Гемодинамічні показники, які ми отримали на першому етапі у немовлят І групи, характеризувались як помірна гіпердинамія кровообігу, але після проведення передопераційної підготовки досліджувані зміни показників СІ, САТ, ЦВТ, трансторакального імпедансу дозволили нам оцінити гемодинамічну ситуацію як нормодинамію кровообігу, нормоволемію і нормогідратацію. Надалі ці показники відповідали середньовіковим показникам.

У новонароджених з низькою непрхідністю кишковика нами було виявлено значний приріст маркерів токсемії і гіперкоагуляцію в післяопераційному періоді, що свідчило про синдром ендогенної інтоксикації. Прогностично цінним тестом оцінки токсемії у таких дітей є не тільки збільшений або зменшений рівень СМ у крові, але й співвідношення СМ₁ до СМ₂ (фракції нуклеопротеїдів до фракції ароматичних амінокислот). Неприятливим критерієм є збільшення СМ₁ більше ніж 0,5 од.опт.густ., СМ₂- більше 0,3 од.опт.густ, зниження співвідношення СМ до СМ₂ менше 1,5 ум. од., що потребує методів екстракорпоральної детоксикації [44].

У новонароджених з високою непрхідністю кишковика виявлені нами зміни свідчили про водно-електролітні порушення та дегідратацію. «Інтенсивне» поповнення ОЦК і корекція водно-електролітних порушень приводили до стабілізації і нормалізації водно-електролітного балансу. Використання динамічного вимірювання трансторакального імпедансу та ЦВТ дозволило запобігати ятрогенним ускладненням інфузійної терапії – набряку легень та мозку.

**РОЗДІЛ 4. ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ПІДГОТОВКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА
ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ.**

4.1. Центральна гемодинаміка, рівень токсемії і транспорт кисню у дітей грудного віку з інвагінацією кишковика

Дослідження гемодинаміки, транспорту кисню, ступеня токсемії, легеневої гідратації проведено у 57 дітей (2 група) грудного віку з хірургічною патологією. Показники центральної гемодинаміки у 2А підгрупі на 1 етапі характеризувались як помірна гіпердинамія кровообігу: УІ - 25,4 мл/м²; ЧСС – 168 уд./хв.; СІ - 3,96 л/хв/м². У дітей з інвагінацією кишковика явища гіповолемії, токсемії, дегідратації та гіперкоагуляції на 1 етапі були дуже вираженими (табл. 4.1), що підтверджувалося низьким ЦВТ, зниженням ударного об'єму серця на 10%, вираженою тахікардією до 168 уд./хв, високим трансторакальним імпедансом (>20% від середньовікових показників), високим гематокритом (>25% від норми).

Таблиця 4.1

Показники центральної гемодинаміки на етапах дослідження у дітей грудного віку з 2А (основної) підгрупи (n=30)

Етап дослід.	УІ, мл/м ²	СІ, л/хв/м ²	ЧСС, уд./хв.	ЦВТ, мм вод.ст	САТ, мм рт.ст.	УО, мл
1	25,4±2,0	3,96±0,2	168±4	10±2,0	56±3,3	8,5±0,5
2	27,5±2,6	3,85±0,35	160±6	30±5,0*	66±2,8*	8,6±0,3
3	29,0±3,3	3,4±0,3*	128±7*	42±4,0*	72±2,0	9,8±0,5*
4	28,5±2,5	3,78±0,29*	126±4	45±3,0	70±3,5	10,0±0,6

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

На 2 етапі після проведення передопераційної підготовки у дітей 2А підгрупи спостерігалось недостовірне підвищення УІ на 9%, недостовірне зменшення тахікардії і СІ в середньому на 3-4%. Хоча СІ залишався практично незмінним, достовірно підвищувався ударний об'єм, підвищився ЦВТ до 30 мм вод.ст., зменшилась тахікардія, достовірно зріс щогодинний діурез з 0,5-

0,7 мл/кг/год до 2-3 мл/кг/год. На 4 етапі у дітей 2А підгрупи не спостерігалось достовірних коливань гемодинамічних показників: СІ складав $3,78 \pm 0,29$ л/хв/м², ЧСС - $126 \pm 4,0$ уд./хв, ЦВТ - 45 мм вод.ст.; гемодинамічний режим відповідав нормодинамії кровообігу, нормоволемії і нормогідратації (трансторакальний імпеданс складав $28,0 \pm 3,0$ Ом (табл. 4.2), що також відповідало середньовіковим показникам) [23].

Таблиця 4.2

Показники сатурації, легеневої гідратації і щогодинного діурезу у дітей грудного віку 2А (основної) підгрупи (n=30)

Етап дослід.	Sat O ₂ ,%	Трансторак. імпеданс, Ом	Щогодин.діурез, мл/кг/год
1	92±1,2	38±3,0	0,5±0,1
2	97±0,8	32±2,5*	1,0±0,14*
3	99±1,0	30±2,0	2,0±0,2*
4	99±1,0	28±3,0	2,8±0,2*

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

На першому етапі на користь зниження венозного притоку до серця і гіповолемію свідчили зниження ЦВТ до 10 мм вод.ст. і щогодинного діурезу до 0,5 мл/кг/год. В процесі інтенсивного волемічного навантаження під час передопераційної підготовки вдалося значно поліпшити венозне повернення до серця, що підтверджувалося достовірним підвищенням ЦВТ у хворих до величин в середньому 30 мм вод. ст. В той же час вдалося уникнути ятрогенних ускладнень інфузійної терапії, що підтверджувалося достовірним зниженням трансторакального імпеданса на 2-му етапі дослідження на 16% від вихідних. (Не відмічалось зниження імпеданса і підвищення ЦВТ до критичних значень, що свідчить про перевантаження міокарда і початок набряку легень.) Показник сатурації крові при госпіталізації становив 92%, але він досяг середньовікових норм вже на 2 етапі і залишався таким до кінця дослідження.

На 1 етапі SM_1 становили 0,42 од.опт.густ, а SM_2 - 0,3 од.опт.густ, що перевершує середньовікові показники в 1,5 та 2 рази відповідно, а співвідношення SM_1/SM_2 становило 1,4 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники токсемії у дітей грудного віку 2А (основної) підгрупи (n=30)

Етап	Фібриноген А г/л	Час згорт., хв	Фібриноген Б	SM_1 , од.опт. густ.	SM_2 , од.опт. густ.	Співвідношен. SM_1/SM_2	ЛП, ум. од
1	5,8±0,28	2,5±0,8	+++	0,42±0,03	0,3±0,01 5	1,4	0,38±0,02
3	4,6±0,25 *	8,2±1,3 *	+	0,52±0,02 *	0,32±0,0 15	1,6	0,6±0,03*
4	3,2±0,33 *	8,8±2,0	-	0,32±0,02 2*	0,15±0,0 1*	2,1*	0,18±0,03*

Примітка - * відмінності достовірні ($p < 0,05$)

Лейкоцитарний індекс за Любимовою на першому етапі становив 0,38 ум.од; мало місце збільшення фібриногена А до 5,8 г/л, виявлено наявність фібриногена Б (+++), прискорення часу згортання майже в 2 рази. На 3-му етапі відмічено деяке підвищення рівня SM_1 і SM_2 від початкових значень на 24% і 7% відповідно. Такі зміни, на нашу думку, пов'язані з тим, що під час інфузійної терапії, після ліквідації дегідратації, поліпшення мікроциркуляції тканинної перфузії, відбувається «вимивання» і резорбція цих маркерів токсикозу з тканин.

Після проведення інтенсивної дезінтоксикаційної терапії до 4 етапу відмічено значне зниження рівня SM_1 та SM_2 – в 1,5-2 рази, особливо другої фракції, зниженням ЛП майже в 2 рази від вихідних показників нормалізувалися показники коагулограми, на тлі гепаринотерапії подовжився час згортання крові– в 2-3 рази від початкових значень. Таким чином, до 4

етапу дослідження показники, які свідчать про токсемію, набули середньовікових значень.

Паралельно з цими змінами відбувалось поліпшення клінічних характеристик: діти ставали більш активними, адекватними, не лихоманили, повністю регресував парез кишкового, також регресували запальні зміни в аналізах крові.

Досліджуючи показники, які характеризують кислотно-лужний стан дітей першого року життя з хірургічною патологією під час госпіталізації до стаціонару (1 етап дослідження), ми виявили, що у дітей 2А підгрупи спостерігався субкомпенсований метаболічний ацидоз – рН -7,32; дефіцит основ становив 7,5 ммоль/л (табл. 4.3).

До 2 етапу дослідження, після проведення передопераційної підготовки, показники кислотно-лужного стану набували компенсованих значень і зберігали такі значення до кінця дослідження, без істотних коливань (3 та 4 етапи дослідження).

Таблиця 4.3

Показники кислотно-лужного стану на етапах дослідження дітей грудного віку 2А (основної) підгрупи (n=30)

Етап досл.	рН	рvO ₂ , мм рт. ст.	BE, ммоль/л	SvO ₂ , %
1	7,32±0,02	32,1±3,1	- 7,5± 0,2	52,0± 1,5
2	7,36±0,02	38,4±2,7*	00± 0,7*	68,0± 2,0*
3	7,36±0,01	40,3±2,2	00±1,5	71,0± 2,4
4	7,35±0,022	41,4±3,2	-1,4±0,14	70±3,4

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

Знижена венозна сатурація крові і збільшена артеріо-венозна різниця за киснем до 60 мл/л, при її середньовікових нормативах 50-55 мл/л [47], свідчили про підвищену потребу тканин у кисні за рахунок так званого кисневого боргу. На 2 етапі спостерігалось достовірне зниження, в середньому майже в 1,5 раза, артеріо-венозної різниці за киснем.

Після проведення обчислень виявилось, що показник кисневого режиму дітей 2А підгрупи при госпіталізації дорівнював 2,3 ум.од і був розцінений як напружений. Після проведення передопераційної підготовки, а саме на 2 етапі дослідження, показник кисневого режиму достовірно підвищився і становив 3,34 ум.од. Таким чином, встановлено, що значення показника кисневого режиму виросло і відповідало збалансованому режиму. У дітей 2А підгрупи на 2 етапі дослідження спостерігалось достовірне зниження ІСО₂ на 37% і недостовірне зниження ІД_О на 9% від попередніх даних, які були виявлені при госпіталізації дітей до стаціонару. На 3 та на 4 етапах дослідження показник кисневого режиму також відповідав збалансованому режиму [61] (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Показники транспорту кисню у дітей грудного віку 2А (основної) підгрупи (n=30)

Етап досл.	AV O ₂ , мл/л	I Д _О ₂ , мл/хв/м ²	ІСО ₂ , мл/хв/м ²	ПКР,ум.од. (ІД _О ₂ /ІСО ₂)
1	60,0± 1,5	524,4±18,2	228,4± 16,4	2,3
2	42,8± 1,8*	477,0± 26,8	142,4± 19,6*	3,34*
3	43,1± 2,0	496,8± 20,2	146,2± 14,9	3,39
4	48,1±2,8*	598,0±20,1*	170,8±16,7	3,5

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

При дослідженні деяких показників електролітного складу крові дітей грудного віку з інвагінвцією кишковика (2А підгрупа), було виявлено, що при госпіталізації дитини до стаціонару електролітних порушень майже не було виявлено, бо вони відповідали нижній віковій межі.

Після передопераційної підготовки ці порушення регресували і показники відповідали середньовіковим нормативам вже з 2 етапу дослідження. На 3 та 4 етапах показники електролітного складу крові також відповідали віковій нормі (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники електролітів у дітей грудного віку 2А підгрупи (основної) з хірургічною патологією на етапах дослідження (n=30)

Етап дослідження	Калій плазми, ммоль/л	Натрій плазми, ммоль/л	Хлор плазми, ммоль/л	Ht, %
1	3,48±0,3	140,5±3,2	96,4±3,8	46,7±2,2
4	4,1±0,25*	138,4±4,6	97,0±4,2	38,5±2,0*
3	4,5±0,33	139,7±4,0	101,3±4,0	36,7±1,5
4	4,5±0,35	138,5±4,0	102,3±4,0	36,8±1,0

Примітка - * відмінності достовірні ($p < 0,05$)

При встановленні кореляційної залежності між отриманими показниками, які характеризують рівень токсемії і співвідношення індексів доставки кисню та індексу тканинного споживання кисню, яку визначали за ранговим коефіцієнтом Спірмена, в групі 2А було отримано такі результати: між ПКР та SM_1/SM_2 коефіцієнт становив 0,7, що свідчить про прямий сильний зв'язок між цими показниками. Також сильний прямий зв'язок було виявлено між SM_1 та ЛІ (коефіцієнт кореляції Спірмена становив 0,705). Таким чином, виявлено, що зв'язок між ПКР та коефіцієнтом SM_1/SM_2 у дітей грудного віку з інвагінацією кишковика сильніший, ніж зв'язок між цими ж показниками в групах новонароджених дітей, де коефіцієнт кореляції Спірмена становив 0,594 в підгрупі 1А і 0,625 в підгрупі 1В, що свідчить про прямий зв'язок середньої сили.

4.2. Центральна гемодинаміка, рівень токсемії і транспорт кисню у дітей грудного віку з пілоростенозом

При госпіталізації у ВАІТ у всіх дітей 2 В підгрупи визначалися клінічні ознаки ексикозу і гіпотрофії (дефіцит маси не менше 10%): порушення периферійного кровообігу, «мармуровий малюнок» шкірних покривів, западіння великого тім'ячка, позитивний симптом «білої плями»,

уповільнення розпрямлення шкірної складки, зниження діурезу до 0,5 мл/кг/год. В біохімії крові- дані за згущення крові, підвищення гемоглобіну, гематокриту, зниження концентрації калію на 34%, зниження хлору на 14% від середньовікових значень. Гемодинамічні показники характеризувалися компенсаторною гіпердинамією кровообігу: підвищенням серцевого індексу (СІ) на 34% від середньовікових значень за рахунок тахікардії, УІ складав 25,5 мл/м²; гіповолемією і зниженням венозного повернення до серця, що підтверджувалося значним зниженням центрального венозного тиску, майже до нульової відмітки (5 мм вод. ст.), підвищеним показником трансторакального імпедансу – на 30% від середньовікових значень. В результаті корекції гіповолемії та водно-електролітних порушень на 2-му етапі дослідження відзначалося зниження Нt на 19% від початкових значень, зниження СІ, за рахунок зменшення тахікардії на 15% від початкових показників, достовірне підвищення центрального венозного тиску (табл. 4.6) з 5 до 30 мм вод. ст., збільшення щогодинного діурезу майже в 3 рази.

Таблиця 4.6

Показники гемодинаміки у грудних дітей 2В (підгрупи порівняння) на етапах дослідження (n=27)

Етап дослід. д.	УІ, мл/м ²	СІ, л/хв/м ²	ЧСС, уд./хв.	ЦВТ, мм вод.ст	САТ, мм рт.ст.	УО, мл
1	25,5±2,4	4,38±0,28	155,8±5,0	5,0±1,5	53,3±2,0	7,8±0,4
2	25,7±2,8	4,16±0,35	131,6±4,0*	28,0±5,0*	58±2,5	8,2±0,5
3	28,3±2,3*	4,05±0,14	124,4±4,0	40,0±4,0*	61,6±2,8	8,0±0,5
4	28,4±2,0	4,05±0,12	123±2,0	40,2±1,5	62,3±2,3	8,0±0,4

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

Порівнюючи дані зниження ЧСС у дітей обох підгруп 2 групи, виявили, що цей показник швидше на 10% знижувався на 2 етапі у дітей групи порівняння, а на 3 етапі- майже на 15% більше знизився у дітей основної групи. САТ на 2 етапі дослідження швидше на 10% збільшився у дітей

основної підгрупи, ніж у дітей підгрупи порівняння. На 3 та 4 етапах всі показники нормалізувались [23].

У всіх дітей на 1 етапі дослідження (табл. 4.7) був відмічений декомпенсований метаболічний алкалоз (рН - 7,55, ВЕ - +12), пов'язаний з дефіцитом хлору і калію (СГ - 86,4, К⁺ - 2,98).

Таблиця 4.7

Показники кислотно-лужного стану у грудних дітей 2В (підгрупи порівняння) на етапах дослідження (n=27)

Етап досл.	рН	рvO ₂ , мм рт. ст.	ВЕ, ммоль/л	SvO ₂ , %
1	7,55±0,02	32,3±3,1	+12,0±0,02	50,0±1,5
2	7,41±0,02	36,4±2,7*	+5±0,01*	58,0±2,0*
3	7,36±0,01	43,3±2,2*	- 1,5±0,01*	69,0±2,4*
4	7,36±0,02	43,2±2,3	-1,2±0,02	69,1±2,3

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

На 2 етапі, після проведення передопераційної підготовки, нами було виявлено, що відбувалось недостовірне підвищення рівня хлору майже на 10%, рівень калію підвищився майже на 11 %.

В процесі інтенсивної терапії, а саме через 24 та 72 години після оперативного втручання (до 3 та 4 етапів дослідження), ці електроліти набули середньовікових значень.

Коливань рівня натрію у дітей раннього віку з пілоростенозом (2В підгрупа) не виявлено на жодному етапі дослідження. Таким чином, за рахунок корекції і регресу гіпохлоремії і гіпокаліємії (обидва електроліти збільшились майже на 10%) відзначалася стабілізація і компенсація показників кислотно-лужного стану (рН - 7,41) .

Рівень токсемії у дітей з пілоростенозом (2 В підгрупа) протягом всіх етапів дослідження не зазнавав змін, й відповідав середньовіковим нормам (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники електролітів та рівень токсемії грудних дітей 2В (підгрупи порівняння) на етапах дослідження (n=27)

Етап дослідження	Калій плазми, ммоль/л	Натрій плазми, ммоль/л	Хлор плазми, ммоль/л	Ht, %	СМ ₁ , од.опт. густ	СМ ₂ , од.опт. густ	ЛП, ум.од
1	2,98±0,3	135±3,2	86,4±3,8	46,7±2,2	0,3±0,0 1	0,15±0, 01	0,18±0, 01
2	3,3±0,25 *	138±4,6	95,0±4,2	35,0±2,0 *	-	-	-
3	4,5±0,33 *	142±4,0	103,3±4,0	31,7±1,5	0,3±0,0 1	0,15±0, 01	0,17±0, 01
4	4,5±0,31	142±2,5	103,5±3,2	31,5±1,5	0,31±0, 01	0,15±0, 02	0,18±0, 01

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

Висока артеріо-венозна різниця за киснем (96 мл/л), що майже в 2 рази перевищує вікову норму, при нормальних показниках артеріального насичення гемоглобіну киснем, і показник кисневого режиму 2,06 ум.од. свідчили про неефективну тканинну доставку кисню в результаті централізації кровообігу, периферійного спазму судин і значно збільшеного тканинного споживання кисню. Тому ПКР на 1 етапі був оцінений як напружений.

Хоча ПКР після проведення передопераційної підготовки і підвищився з 2,06 до 2,44 ум.од., за рахунок зменшення артеріо-венозної різниці за киснем на 36% від початкових значень, зменшення індексу тканинного споживання кисню на 41%, але ж відповідав напруженому кисневому режиму. При порівнянні ПКР у дітей обох підгруп виявлено, що зростання цього показника на 2 етапі на 27% більше у дітей з інвагінацією, ніж у дітей з пілоростенозом, але на 3 етапі відзначається, що зростання ПКР у дітей 2В

підгрупи майже на 36% більше, ніж у дітей основної підгрупи (табл. 4.9), і на цьому етапі відповідає збалансованим доставці і споживанню кисню у дітей обох підгруп.

Таблиця 4.9

Показники транспорту кисню у грудних дітей 2В (підгрупи порівняння) на етапах дослідження (n=27)

Етап досл.	AV O ₂ , мл/л	I ДО ₂ , мл/хв/м ²	ICO ₂ , мл/хв/м ²	ПКР, ум.од. (ІДО ₂ /ІСО ₂)
1	96,2±1,5	1028,1±8,2	498,4±6,4	2,06
2	60,8±1,8*	723,6±26,8*	295,4±19,6*	2,44*
3	37,8±2,0*	572,8±20,2*	169,6±14,9*	3,37*
4	37,7±2,1	572,7±20,3	169,5±14,8	3,37

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

Таким чином, на 3-му та 4 етапах відмічена повна нормалізація водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану і гемодинаміки, а транспорт кисню і показник кисневого режиму відповідав збалансованому рівню доставки і тканинного споживання кисню - 3,37 ум.од. [61].

Клінічно у дітей регресували ознаки ексикозу і порушень периферійного кровообігу, позитивний баланс за масою вже на 3-му етапі дослідження складав 5-8% від початкових значень. Профілактика ятрогенних ускладнень інфузійної терапії (набряк легень, набряк мозку) проводилася за допомогою динамічного контролю трансторакального імпедансу (який не знижувався менше 30 Ом) (табл. 4.10) і центрального венозного тиску, рівень якого на 3 і 4 етапах складав не менше 40 мм вод.ст. і в процесі регідратаційної інфузійної терапії не перевищував 80 мм вод.ст. При порівнянні показників трансторакального імпедансу на 2 етапі у дітей обох підгруп виявлено, що зниження цього показника на 6% швидше у дітей 2А підгрупи, ніж у дітей підгрупи порівняння, також відмічено швидший темп відновлення щогодинного діурезу у дітей підгрупи порівняння на 2, 3 та 4 етапах дослідження.

Таблиця 4.10

Показники сатурації, легеневої гідратації і щогодинного діурезу у грудних дітей 2В (підгрупи порівняння) на етапах дослідження (n=27)

Етап дослід.	Sat O ₂ ,%	Трансторак. імпеданс, Ом	Щогодин.діурез, мл/кг/год
1	97±1,0	39±1,5	0,5±0,15
2	98±1,0	35±1,0*	1,5±0,11*
3	98±1,0	33±2,0	2,5±0,15*
4	98±1,0	33±1,5	2,7±0,15

Примітка - * відмінності достовірні (p<0,05)

4.3. Резюме

На передопераційному етапі нами були виявлені показники, які свідчили про високу артеріо-венозну різницю за киснем при нормальних показниках артеріального насичення гемоглобіну киснем і напружений показник кисневого режиму, що дозволило нам зробити висновок про неефективну тканинну доставку кисню в результаті централізації кровообігу, периферійного спазму судин і значно збільшеного тканинного споживання кисню. Після проведення передопераційної підготовки ПКР підвищився, за рахунок зменшення артеріо-венозної різниці за киснем, зменшення індексу тканинного споживання кисню, і до кінця дослідження став збалансованим. Прогностично цінним тестом оцінки токсемії у дітей з хірургічною патологією є не тільки збільшений лейкоцитарний індекс, збільшений або зменшений рівень СМ у крові, але й співвідношення СМ₁ до СМ₂ (фракції нуклеопротейдів до фракції ароматичних амінокислот).

Доведено сильний прямий кореляційний взаємозв'язок між коефіцієнтом СМ₁/СМ₂ і показником кисневого режиму (співвідношення доставки і споживання кисню) та між СМ₁ і ЛП у дітей з інвагінацією кишковика.

У дітей з пілоростенозом на 1 етапі дослідження був відмічений декомпенсований метаболічний алкалоз, пов'язаний з дефіцитом хлору і калію, надалі за рахунок корекції і регресу гіпохлоремії і гіпокаліємії (обидва

електроліти збільшилися майже на 10%), відзначалася стабілізація і компенсація показників кислотно-лужного стану.

Профілактика ятрогенних ускладнень інфузійної терапії (набряк легень, набряк мозку) проводилася за допомогою динамічного контролю трансторакального імпедансу (який не знижувався менше 30 Ом) і центрального венозного тиску, рівень якого на 3-4 етапах складав не менше 40 мм вод.ст. і в процесі регідратаційної інфузійної терапії ніколи не перевищував 80 мм вод.ст.

РОЗДІЛ 5. МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ В ІНТЕНСИВНІЙ
ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.

5.1. Мікробіологічний моніторинг та антибактеріальна терапія при передопераційній підготовці і післяопераційній інтенсивній терапії новонароджених дітей

Враховуючи наявність інтоксикації у хворих дітей досліджуваних груп та необхідність використання антибактеріальних препаратів, ми вирішили перед призначенням антибіотиків виявити найбільш поширену мікрофлору, якою контаміновані діти раннього віку з хірургічною патологією, та визначити чутливість цієї флори до АБП. Дані бактеріологічних досліджень аналізувались нами у реанімаційних відділеннях ЗМБДЛ № 5 кожні 6 місяців та робився висновок про динаміку позагоспітальної і нозокоміальної флори, після чого приймалось рішення про стартову антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості мікроорганізмів до АБП.

Таблиця 5.1

Результати мікробіологічного моніторингу у новонароджених дітей з хірургічною патологією (2012-2014рр)

	2012	2013	2014
П е р в	Staph. haemolyt. 63,7% Enteroc. faecium 9,6% Acinetobacter spp. 8,5% E.coli 5,7%	Staph. haemolyt. 62,8% Enteroc. faecium 8,05% E.coli 6,0% Corynebact.spp 5,22%	Staph. haemolyt. 74,8% Str.viridans 7,1% Enteroc. faecium 6,2% Enterobac. cloacae 5,3%
п о в т	Staph. haemolyt. 65,2% Enterococc. spp 7,4% Ps. aeruginos. 6,2% Klebs. pneum. 3,8%	Staph. haemolyt. 61,9% Enterococc. spp 8,2% Acinetobact. 5,5% Klebs. pneum. 4,0%	Staph. haemolyt. 57,8% Enterococc. spp 12,2% Ps. aeruginos. 10,2% Acinetobact. spp. 3,2%

Первинні посіви характеризуються переважанням грампозитивних мікроорганізмів (табл. 5.1), за три роки першість утримував гемолітичний стафілокок (від 63 до 75%), також впродовж досліджуваного періоду в посівах присутні ентерококи (від 6 до майже 10%). У 2013 році виявлені

коринебактерії у невеликій кількості, а в 2014 році до грампозитивної флори додаються стрептококи. Серед грамнегативних мікроорганізмів слід виділити *E.coli*, яка була присутня в посівах протягом 2-х років (2012-2013). У 2012 році були виділені акінетобактерії (8,5%), а в 2014 році - в невеликій кількості ентеробактерії (5,3%).

Після аналізу даних повторних посівів було зроблено такі висновки: грампозитивна флора утримує першість протягом трьох років - майже 85%, грамнегативна становить 15%. У повторних посівах протягом всіх років присутні *Staph. haemolyticus* (від 58 до 65%, в залежності від року дослідження) та ентерококи. Серед грамнегативної флори можна виділити синьогнійну паличку, акінетобактерії, *Kl.pneumon.*, які присутні в невеликій кількості (від 10 до 3%).

Чутливість грампозитивних мікроорганізмів у 2014 році до ампіциліну, ванкоміцину, ципрофлоксацину, карбапенемів та лінезоліду стовідсоткова, а до амікацину та гентаміцину ледь перевищує 50%-й бар'єр. Дуже висока чутливість грампозитивної флори зберігається впродовж досліджуваного періоду до фторхінолонів, карбапенемів, лінкозамідів, оксазолідинонів та трициклічних глікопептидів (75-100%). При повторних дослідженнях чутливості грампозитивних мікроорганізмів до АБП виявлено, що зберігається висока чутливість до ванкоміцину, лінезоліду, іміпенему та кліндаміцину.

Протягом 2012-2013 років нозокоміальна флора виявляє високу чутливість до лінкозамідів (52,7-90%), карбапенемів (66,67-84%), оксазолідинонів (81-100%) та глікопептидів (97-99%), нижчою виявилась чутливість *Gr+* мікроорганізмів до аміноглікозидів (45-67%). Майже нечутлива нозокоміальна флора до оксациліну та еритроміцину.

У 2014 році грамнегативна флора при первинному дослідженні виявилася високочутливою до сучасних захищених пеніцилінів (піперациліну/тазобактаму), карбапенемів, аміноглікозидів, фторхінолонів та сульфаніламідів. Близько 70% грамнегативних бактерій були чутливі до

цефалоспоринів. Чутливість до амоксиклаву і тикарциліну/клавуланату перевищувала 60%. У 2013 році найкраща чутливість виявилась до піперациліну/тазобактаму, цефотаксиму, амікацину, карбапенемам, фторхінолонам та ко-тримаксозолу. Досить висока чутливість (73-80%) грамнегативних мікроорганізмів до тикарциліну/клавуланату, цефтазидиму, цефепіму та гентаміцину. Амоксиклав та цефтриаксон у 2013 році виявили чутливість до майже 60% мікроорганізмів. Найгірша чутливість у 2012 році була до амоксиклаву, амікацину та імipенему. Найкращою - до тикарциліну/клавуланату, піперациліну/тазобактаму, меропенему, амікацину, ертапенему та ципрофлоксацину.

При повторних дослідженнях, які проведені у 2014 році, була встановлена досить висока чутливість грамнегативної флори до карбапенемів, аміноглікозидів, сульфаніламідів. Серед цефалоспоринів найкраща чутливість виявлена у цефтриаксону (82%). Сучасні захищені пеніциліни (тикарцилін/клавуланат та піперацилін/тазобактам) втратили свої переваги, чутливість до них становила 7% та 38% відповідно. Також низькою виявилась чутливість грамнегативної флори до амоксиклаву, ампіциліну та ципрофлоксацину. У 2013 році найкраща чутливість була до цефтриаксону, меропенему та амікацину (72-87%), найгіршою - до цефотаксиму, ципрофлоксацину, тикарциліну/клавуланату та піперациліну/тазобактаму (20-36%). У 2012 році дуже висока чутливість флори виявлена до карбапенемів, ципрофлоксацину та амікацину. Серед цефалоспоринів найкраща чутливість у цефотаксиму, але й вона не перевищила 50%-ву межу.

5.2. Антибактеріальний моніторинг та антибактеріальна терапія в передопераційній підготовці і післяопераційній інтенсивній терапії дітей грудного віку

Згідно з даними таблиці 5.2, первинні посіви характеризуються превалюванням грампозитивних мікроорганізмів. За три роки лідируючу позицію утримували ентерококи (від 18 до 26%). У 2012-2013 присутні в посівах стафілококи, але їх частка невелика, в ці ж роки мікробіологічний

пейзаж характеризується наявністю грамнегативної кишкової палички. У 2014 році окрім ентерококів присутні акінетобактерії, які розбавляють собою грампозитивну картину посівів.

Таблиця 5.2

Результати мікробіологічного моніторингу у дітей грудного віку з хірургічною патологією (2012-2014рр)

	2012	2013	2014
П е р в	Enteroc. faecium 22,6% Staph. haemolyt. 13,5% E.coli 9,7%	Enteroc. faecium 18,05% E.coli 16,9% Staph. aureus 6,9%	Enteroc. faecium 26,2% Acinetobacter 9,6% Enterobac. cloacae 9,3%
п о в т	Staph. haemolyt. 46,9% E.coli 19,7% Ps. aeruginos. 16,6% Klebs. pneum. 8,8%	Staph. haemolyt. 38,9% Enterococc. spp 28,2% St.aureus 26,6% Klebs. pneum. 14,0%	Staph. haemolyt. 38,8% Ps. aeruginos. 10,9% Acinetobact. spp. 10,2%

Після аналізу даних повторних посівів було зроблено такі висновки: протягом досліджуваного періоду наявний Staph. haemolyticus (від 39 до 47%, в залежності від року дослідження), ентерококи (28%) були виявлені в 2013 році. Проте співвідношення грампозитивної флори до грамнегативної змістилося з 80:20 (при первинних дослідженнях) до 60:40 при повторних дослідженнях. Зросла частка грамнегативних мікроорганізмів (від 9 до майже 20%). Серед грамнегативної флори можна виділити синьогнійну паличку, акінетобактерії та Kl.pneumon.

При аналізі даних первинних посівів дітей грудного віку з хірургічною патологією з'ясовано, що чутливість грампозитивних мікроорганізмів до ампіциліну, гентаміцину, ванкоміцину, налідиксової кислоти, кліндаміцину та лінезоліду майже стовідсоткова, трохи нижча чутливість до ампіциліну, оксациліну та еритроміцину (75-79%). До цефокситину чутливість була найнижчою та становила 46%. Дуже висока чутливість грампозитивної

флори зберігається протягом досліджуваного періоду до карбапенемів, аміноглікозидів, лінкозамідів та трициклічних глікопептидів (75-100%). При повторних дослідженнях чутливості грампозитивних мікроорганізмів до АБП констатовано, що зберігається висока чутливість до ванкоміцину, лінезоліду, амікацину та кліндаміцину (93-100%), трохи нижча чутливість до еритроміцину - 83%; до оксациліну флора виявилась нечутливою. Протягом 2012-2013 років нозокоміальна флора виявляє високу чутливість до карбапенемів, оксазолідинонів та глікопептидів (100%), найнижчою виявилась чутливість грампозитивних мікроорганізмів до ампіциліну, оксациліну, гентаміцину (25-42%).

У 2014 році грамнегативна флора при первинному дослідженні виявилась високочутливою до сучасних захищених пеніцилінів (піперациліну/тазобактаму, тикарциліну/клавуланату), карбапенемів, аміноглікозидів (75-100%), фторхінолонів та сульфаніламідів, макролідів, налідиксової кислоти, серед цефалоспоринів - до цефтриаксону та цефуроксіму. Чутливість флори до напівсинтетичних пеніцилінів становила 54-75%. У 2013 році стовідсоткова чутливість грамнегативної флори виявилась до піперациліну/тазобактаму та тикарциліну/клавуланату, з карбапенемів – до меропенему, ертапенему, а також до ципрофлоксацину, еритроміцину та ко-тримаксозолу. Майже 85% мікроорганізмів чутливі до іміпенему. Найкращим з цефалоспоринів знову став цефтриаксон (82% флори виявили до нього чутливість). У 2012 році грамнегативна флора виявилась нечутливою майже до всіх цефалоспоринів, окрім цефтриаксону (91%), ампіциліну та еритроміцину; найкраща чутливість - до піперациліну/тазобактаму, іміпенему, меропенему, амікацину, ципрофлоксацину.

При дослідженні результатів повторних посівів грамнегативної флори виявлена максимальна чутливість до карбапенемів, амікацину, ко-тримаксозолу та ципрофлоксацину. Чутливість до цефтриаксону майже не змінилась в порівнянні з первинними дослідженнями. Чутливість 75% флори встановлена до тикарциліну/клавуланату, цефтазидиму та цефепіму.

Знизилась чутливість до напівсинтетичних пеніцилінів та гентаміцину в порівнянні з посівами при госпіталізації хворих. Найкращими АБП за 2012-2013 роки з максимальною чутливістю були тикарцилін/клавуланат, карбопенеми (чутливість до них коливалась в межах 50-100% в залежності від року дослідження). Чутливість до цефалоспоринів не була високою, не перетинала 50%-й бар'єр, до цефотаксиму флора була нечутливою. Також майже нечутливою грамнегативна флора виявилась до напівсинтетичних пеніцилінів та гентаміцину. До амікацину і ципрофлоксацину чутливість флори у 2012-2013 роках коливалась в межах 50-75%.

5.3. Резюме

Протягом 2012- 2014 рр. із мікробіологічно досліджених зразків висівів з дихальних шляхів, взятих у новонароджених з ургентною хірургічною патологією, які були госпіталізовані з пологових будинків міста Запоріжжя і Запорізької області та лікувалися у ВАІТ-н, як первинна, так і нозокоміальна мікрофлора дихальних шляхів хворих характеризується явним переважанням грампозитивної флори протягом усього періоду дослідження. Як при первинному, так і при повторному дослідженні найчастіше визначався гемолітичний стафілокок. Також досить часто спостерігалися ентерококи. У 2014 році позагоспітальна грампозитивна флора виявилась високочутливою до глікопептидів, оксазолідинонів, фторхінолонів, карбапенемів, лінкозамідів. *E.faecalis* мав стовідсоткову чутливість до ампіциліну. До решти АБП достатньої чутливості не відмічалось.

Грамнегативні мікроорганізми у 2014 р. мали найбільшу чутливість до піперациліну/тазобактаму, ертапенему, меропенему, цефотаксиму, фторхінолонів і ко-тримаксозолу, дещо меншою - до цефтриаксону, амікацину і гентаміцину, цефепіму та імipенему. До інших препаратів достатньої (75% і більше) чутливості не відзначалося.

Серед нозокоміальної грампозитивної мікрофлори переважає гемолітичний стафілокок, також часто зустрічаються ентерококи. Серед

грамнегативної флори виявлені бактерії роду *Acinetobacter*, *Klebsiella* та *Pseudomonas*.

Нозокоміальна грампозитивна мікрофлора високочутлива до ванкоміцину, лінезоліду, кліндаміцину та імipенему, до решти АБП стабільно низька чутливість протягом 2014р. Стосовно госпітальних грамнегативних мікроорганізмів *in vitro* показали достатню ефективність карбапенеми, аміноглікозиди, сульфаніламід, дещо менше - цефтриаксон. Інші препарати (цефалоспорини, окрім цефтриаксона, пеніциліни і навіть фторхінолони) не показали постійної достатньої ефективності у 2014 році.

У первинних посівах з дихальних шляхів у дітей ВАІТ і ХД спостерігається тенденція до переважання грампозитивних мікроорганізмів, серед яких найчастіше зустрічаються ентерококи і стафілококи, а серед грамнегативних мікроорганізмів зустрічаються *E. Coli* та бактерії роду *Acinetobacter*.

Позагоспітальна флора чутлива до більшості антибактеріальних препаратів. Можливо, це пов'язано з тим, що більшість дітей були госпіталізовані з дому і не були інфіковані резистентною мікрофлорою.

Нозокоміальна флора ВАІТ і ХД характеризується додаванням до мікробіологічного пейзажу гемолітичного стафілокока, а з грамнегативної флори можна відмітити синьогнійну паличку та *Kl.pneumon*. Чутливість грампозитивної мікрофлори в 2014 р. зберігається до глікопептидів, оксазолідинонів, лінкозамідів та амікацину. Найбільш ефективні АБП щодо грамнегативних госпітальних мікроорганізмів: карбапенеми, амікацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, ко-тримаксозол.

РОЗДІЛ 6. МАРКЕРИ СТРЕСУ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ЗНЕБОЛЕННІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА КОНТРОЛЬ РОЗВИТКУ СИМПАТИЧНОГО БЛОКУ

6.1. Маркери стресу при післяопераційному знеболенні у новонароджених дітей з невідкладною хірургічною патологією

Дослідження рівня глюкози, інсуліну та кортизолу проведено у 28 новонароджених дітей з хірургічною патологією (високою і низькою кишковою непрохідністю та ін). До 1 групи дослідження увійшли 15 дітей з підгрупи 1А, яким з метою знеболення в післяопераційному періоді були застосовані центральні нейроаксіальні блокади, які виконувались шляхом одноразового епідурального введення каудальним доступом місцевого анестетика (0,2% бупівакаїна або наропіна) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб на фоні постійної інфузії фентанілу в дозі 1-3 мкг/кг/год. Надалі знеболення здійснювали за допомогою парацетамолу у вікових дозуваннях. Другу групу склали 13 дітей з підгрупи 1В, яким в післяопераційному періоді з метою знеболення здійснювалась постійна інфузія фентанілу у дозі 5 мкг/кг/хв протягом 2-3 діб; надалі знеболення здійснювалось за допомогою парацетамолу у вікових дозах.

Рівень кортизолу, інсуліну та глюкози у крові визначали в 3 етапи: при госпіталізації хворого до відділення АІТ, через 24 години після операції та через 3 доби після операції. На першому етапі рівень кортизолу в крові дітей 1А (основна) групи складав $321,72 \pm 48,70$ мкмоль/л, у дітей 1В групи (група порівняння) - $355,63 \pm 46,39$ мкмоль/л, рівень інсуліну в середньому складав 41 мкОд/мл, а рівень глюкози - 4,3 ммоль/л. При визначенні рівня болю у новонароджених дітей було виявлено, що діти як 1А так і 1В груп відчували біль, 33 ± 2 та 34 ± 1 бал відповідно, що супроводжувалось неспокоєм, тривожністю, активними рухами кінцівок, м'язовий тонус був дещо підвищеним, також підвищеними були частота серцевих скорочень та середній артеріальний тиск. На другому етапі дослідження відбувалось достовірне зниження кортизолу на 25,5% у дітей, які з метою знеболення

отримували фентаніл, і на 84,2% - у дітей, яким проводились центральні нейроаксіальні блокади (табл. 6.1). Тобто, при порівнянні динаміки зниження рівня кортизолу у дітей 2 досліджуваних груп можна зробити висновок, що кортизол знижується майже в 5 разів швидше у дітей, які були знеболені з використанням блокад, ніж у дітей, які були знеболені традиційно з використанням опіоїдів. Також спостерігалось недостовірне зниження рівня інсуліну на 7,5% у дітей основної групи і достовірне зниження на 21% - в групі порівняння.

Таблиця 6.1

Оцінка стресу за показниками стрес-маркерів та шкалою COMFORT у новонароджених дітей на етапах дослідження

Дослід. група	Етап дослід.	Глюкоза, ммоль/л	Кортизол, мкмоль/л	Інсулін, мкМО/мл	Оцінка болю, бал
Гр.1А n=15	1	4,45± 0,32	321,72± 48,70	40,39± 3,80	33±2
	2	4,1 ± 0,22	51,03± 10,81*	37,36± 2,78	25±1*
	3	4,4± 0,28	48,85± 14,15	35,42± 2,20	22±1*
Гр.1В n=13	1	4,18± 0,34	355,63± 46,39	42,45± 3,36	34±1
	2	6,16± 0,30*	265,19± 24,69*	33,21± 2,08*	28±1*
	3	5,75± 0,37	81,76± 15,71*	36,54± 4,09	22±1*

Примітка: *-різниця між попереднім і наступним етапами достовірна (p < 0,05)

У дітей 1А групи не спостерігалось достовірних коливань рівня глюкози на всіх етапах дослідження, проте у дітей 1В групи достовірний приріст рівня глюкози на другому етапі складав 47,3% у порівнянні з попереднім етапом. Характерне відновлення стійкої перистальтики кишок, відсутність стоків по шлунковому зонду у дітей основної групи, достатній щогодинний діурез 3-4 мл/кг/год. Рівень болю на 2 етапі дослідження у дітей 1А групи оцінений на 25±1 бал, у дітей 1В групи - на 28±1 бал, що розцінено як адекватне знеболення у дітей, які отримували післяопераційне знеболення

з використанням центральних нейроаксіальних блокад, та помірний дискомфорт у дітей, які отримували опіоїди на післяопераційному етапі.

На 3 етапі спостерігалось достовірне зниження маркерів стресу у хворих 1В групи. Відсутність змін (зростання) маркерів стресу у дітей з групи дослідження і водночас достовірне зростання рівня глюкози і зниження рівня інсуліну у дітей з групи порівняння (1В) свідчать про переваги антистресового анальгетичного ефекту комбінованої каудальної анестезії для післяопераційного знеболення у новонароджених над анестезією з використанням опіоїдів (фентанілу). За шкалою оцінки стресу та болю COMFORT виявлено, що до 3 етапу дослідження діти обох груп знеболені адекватно: в 1 групі рівень болю склав 22 ± 1 бал, а в 2 групі рівень болю знизився на 21% в порівнянні з попереднім етапом і склав 22 ± 1 бал.

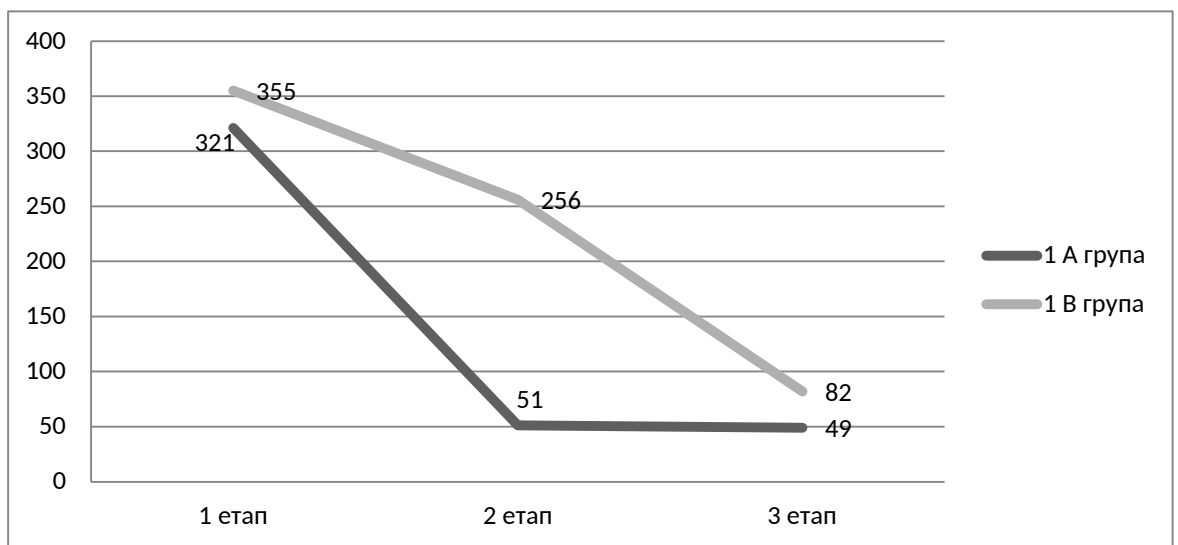


Рис. 6.1 Динаміка кортизолу в групах на етапах дослідження.

При встановленні кореляційної залежності між отриманими показниками, які характеризують рівень болю за шкалою оцінки стресу та болю COMFORT, і деякими гормонами стресу в сироватці крові новонароджених дітей, яку визначали за ранговим коефіцієнтом Спірмена, в групі новонароджених дітей, які отримували центральні нейроаксіальні блокади в післяопераційному періоді, було отримано такі результати: між показником болю та кортизолом - 0,44, між показником болю та інсуліном - 0,538, що

свідчить про прямий середньої сили зв'язок між всіма цими показниками. У групі новонароджених дітей, які були знеболені за допомогою опіоїдів, в післяопераційному періоді виявлено прямий середньої сили зв'язок лише між показником болю та інсуліном (ранговий коефіцієнт Спірмена дорівнював 0,629).

6.2. Маркери стресу при післяопераційному знеболенні у дітей грудного віку з невідкладною хірургічною патологією

Дослідження рівня глюкози, інсуліну та кортизолу проведено у 25 дітей грудного віку. До 2А (основної) групи дослідження увійшли 13 дітей, яким з метою знеболення в післяопераційному періоді були застосовані центральні нейроаксіальні блокади, які виконувались шляхом одноразового епідурального введення місцевого анестетика (0,2% бупівакаїну або наропіну) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб. До 2В групи (група порівняння) - 12 дітей, які отримували опіоїди в післяопераційному періоді.

Рівень кортизолу, інсуліну та глюкози в крові визначали в 3 етапи: при госпіталізації хворого до відділення АІТ, через 24 години після операції та через 3 доби після операції (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Оцінка стресу за показниками стрес-маркерів та шкалою COMFORT у грудних дітей на етапах дослідження

Дослід. група	Етап дослід.	Глюкоза, ммоль/л	Кортизол, мкмоль/л	Інсулін, мкМО/мл	Оцінка болю, бал
Гр.1 n=13	1	4,46± 0,35	341,52± 46,65	41,02± 3,53	34±2
	2	4,2 ± 0,25	82,3± 12,82*	37,56± 2,80	25±1*
	3	4,4± 0,31	50,64± 13,15*	35,51± 2,18	22±1*
Гр.2 n=12	1	4,21± 0,33	348,63± 35,29	42,05± 3,24	32±1
	2	6,13± 0,30*	233,13± 22,39*	33,11± 1,2*	27±1*
	3	5,55± 0,31	74,75± 13,61*	36,14± 4,05	22±1*

Примітка: *-різниця між попереднім і наступним етапами достовірна (p < 0,05)

На першому етапі рівень кортизолу в крові дітей 2А групи складав $341,52 \pm 46,65$ мкмоль/л, у дітей 2В групи - $348,63 \pm 35,29$ мкмоль/л, рівень інсуліну в середньому складав 41 мкОд/мл, а рівень глюкози - 4,33 ммоль/л. При визначенні рівня болю у дітей грудного віку було виявлено, що діти як 2А так і 2В груп відчували біль, 34 ± 2 та 32 ± 1 бал відповідно, що супроводжувався неспокоєм, тривожністю, активними рухами кінцівок, м'язовий тонус був дещо підвищеним, також підвищеними були частота серцевих скорочень та середній артеріальний тиск.

На другому етапі дослідження відбувалось достовірне зниження кортизолу на 33,04% у дітей, які з метою знеболення отримували опіоїди, і на 75,9% - у дітей, яким проводились центральні нейроаксіальні блокади (тобто, при порівнянні динаміки зниження рівня кортизолу у дітей 2 досліджуваних груп можна зробити висновок, що кортизол знижується майже в 3 рази швидше у дітей, які були знеболені з використанням блокад, ніж у дітей, які були знеболені традиційно, з використанням опіоїдів). Також спостерігалось недостовірне зниження рівня інсуліну на 9,7% у дітей основної групи і достовірне зниження на 21,43% в групі порівняння. У дітей основної групи не спостерігалось достовірних коливань рівня глюкози на всіх етапах дослідження, проте у дітей групи порівняння достовірне зростання рівня глюкози на другому етапі складало 46,6% у порівнянні з попереднім етапом. Характерне відновлення стійкої перистальтики кишок, відсутність стоків по шлунковому зонду у дітей основної групи, достатній щогодинний діурез 3-4 мл/кг/год. Рівень болю на 2 етапі дослідження у дітей 2А групи оцінений на 25 ± 1 бал, у дітей 2В групи - на 27 ± 1 бал, що розцінено як адекватне знеболення у дітей, які отримували післяопераційне знеболення з використанням центральних нейроаксіальних блокад, та помірний дискомфорт у дітей, які отримували опіоїди на післяопераційному етапі.

На 3 етапі кортизол продовжував достовірне зниження, а глюкоза та інсулін на цьому етапі дослідження не зазнали суттєвих змін у дітей обох груп.

Відсутність змін (зростання) маркерів стресу у дітей з групи дослідження (2А) і водночас достовірне зростання рівня глюкози і зниження рівня інсуліну у дітей з групи порівняння (2В) свідчать про переваги антистресового анальгетичного ефекту комбінованої каудальної анестезії для післяопераційного знеболення у дітей грудного віку над анестезією з використанням опіоїдів. За шкалою оцінки стресу та болю COMFORT виявлено, що до 3 етапу дослідження діти обох груп знеболені адекватно: в 1 групі рівень болю склав 22 ± 1 бал, а в 2 групі рівень болю знизився на 18% в порівнянні з попереднім етапом і склав 22 ± 1 бал.

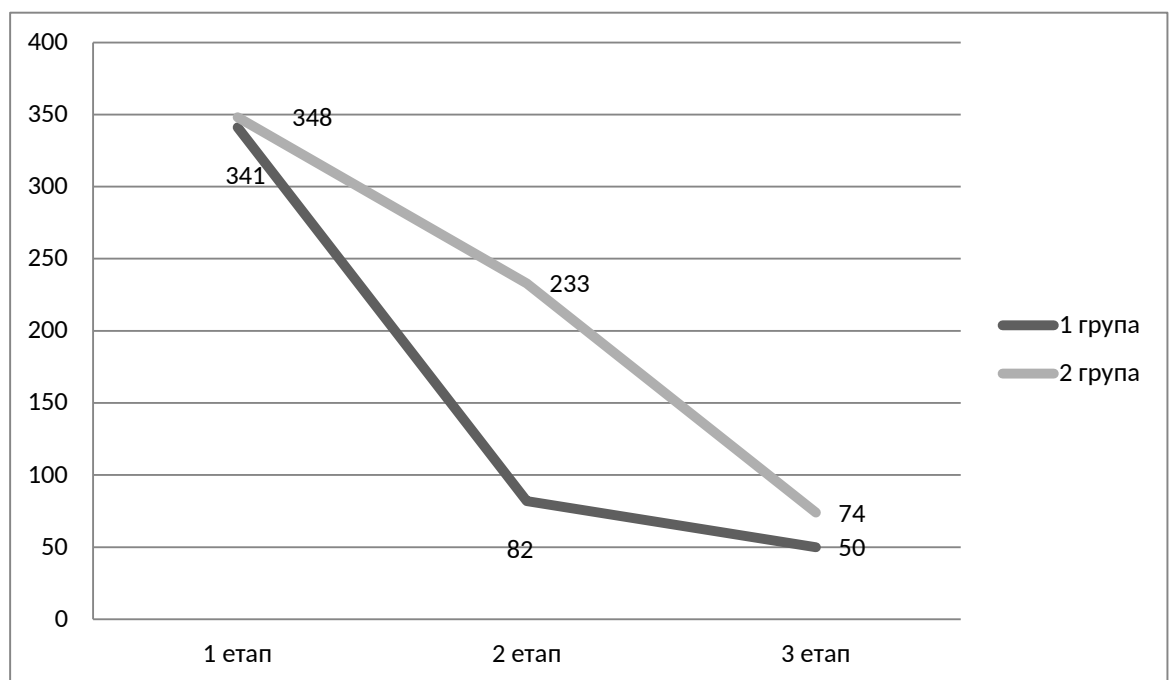


Рис. 6.2 Динаміка кортизолу в групах 1 та 2 на етапах дослідження.

При встановленні кореляційної залежності (за ранговим коефіцієнтом Спірмена) між отриманими показниками, які характеризують рівень болю за шкалою оцінки стресу та болю COMFORT, і деякими гормонами стресу у сироватці крові в групі грудних дітей, які отримували центральні нейроаксіальні блокади в післяопераційному періоді, були одержані такі результати: між показником болю та кортизолом - 0,698, між показником болю та інсуліном - 0,39, між показником болю та глюкозою крові - 0,466, що свідчить про прямий середньої сили зв'язок між всіма цими показниками. При з'ясуванні кореляційного зв'язку між рівнем болю та ІДQ, ранговий

коефіцієнт Спірмена становив 0,7, що свідчить про прямий сильний зв'язок між цими показниками. В групі грудних дітей, які були знеболені за допомогою опіодів у післяопераційному періоді, не виявлено кореляційних зв'язків між показниками.

6.3. Резюме

Аналізуючи динаміку стрес-маркерів у дітей раннього віку хірургічного профілю, слід відзначити:

1. Комбінована анестезія у дітей першого року життя в післяопераційному періоді з використанням одноразових каудальних блокад має кращий анальгетичний ефект, ніж традиційне знеболення наркотичними анальгетиками, що підтверджено достовірним зниженням рівня кортизолу і відсутністю достовірних коливань рівнів інсуліну і глюкози в крові.
2. Застосування каудальної анестезії у дітей раннього віку з невідкладною хірургічною патологією в післяопераційному періоді дозволяє значно зменшувати дози наркотичних анальгетиків, скорочувати строки перебування дітей на ШВЛ та відновлювати моторно- евакуаторну функцію кишкового до 24 годин післяопераційного періоду.

6.4. Контроль розвитку симпатичного блоку при післяопераційному знеболенні з використанням центральних нейроаксіальних блокад у дітей раннього віку з невідкладною хірургічною патологією

Розвиток симпатичного блоку оцінювали за допомогою вимірювання електричного опору і температури нижніх кінцівок пацієнта. Ці неінвазивні способи дозволяли об'єктивно оцінювати наявність або відсутність розвитку блоку у всіх досліджуваних дітей. Позитивні результати спостерігались у 100% випадків. Імпедансометрію і вимірювання температури шкіри нижніх кінцівок проводили 50 дітям раннього віку з хірургічною патологією. Діти були поділені на 2 групи: в першу групу увійшли 35 дітей, яким використовувалась епідуральна блокада каудальним доступом з метою післяопераційного знеболення; другу групу склали 15 дітей раннього віку,

післяопераційне знеболення яких відбувалось без застосування епідуральних блокад.

Моніторинг імпедансометрії і термометрії проводили у 2 етапи: перед проведенням епідурального блоку каудальним доступом і через 15-25 хвилин після проведення блокади.

Середній опір тканин нижніх кінцівок у дітей раннього віку обох груп на 1 етапі складав $256,1 \pm 15,4$ Ом. При проведенні термометрії виявлено, що середня температура нижніх кінцівок у дітей обох груп на першому етапі дорівнювала $30,65 \pm 0,05^\circ$.

Після проведення блокади на 2 етапі (табл. 6.4) дослідження опір тканин у дітей 1 групи достовірно знижувався і складав $170,3 \pm 12,5$ Ом, у дітей 2 групи не відбувалось достовірних змін електричного опору тканин нижніх кінцівок.

Таблиця 6.4

Показники термометрії шкіри та імпедансометрії тканин нижніх кінцівок до та після виконання епідуральних блокад каудальним доступом у дітей раннього віку

№ групи	Етап дослідження	t шкіри нижніх кінцівок, °C	Опір тканин нижніх кінцівок, Ом
Гр.1, n=35	1	$30,7 \pm 0,15$	$256,1 \pm 15,4$
	2	$*34,1 \pm 0,10$	$*170,3 \pm 12,5$
Гр.2, n=15	1	$30,6 \pm 0,09$	$256,2 \pm 13,2$
	2	$31,0 \pm 0,08$	$254,3 \pm 10,3$

різниця достовірна ($p < 0,05$) *Примітка

Моніторинг термометрії нижніх кінцівок у дітей 1 групи виявив достовірне підвищення шкірної температури стоп на $3,4 \pm 0,12^\circ\text{C}$; у дітей другої групи шкірна температура нижніх кінцівок достовірно не змінилась.

6.5. Резюме

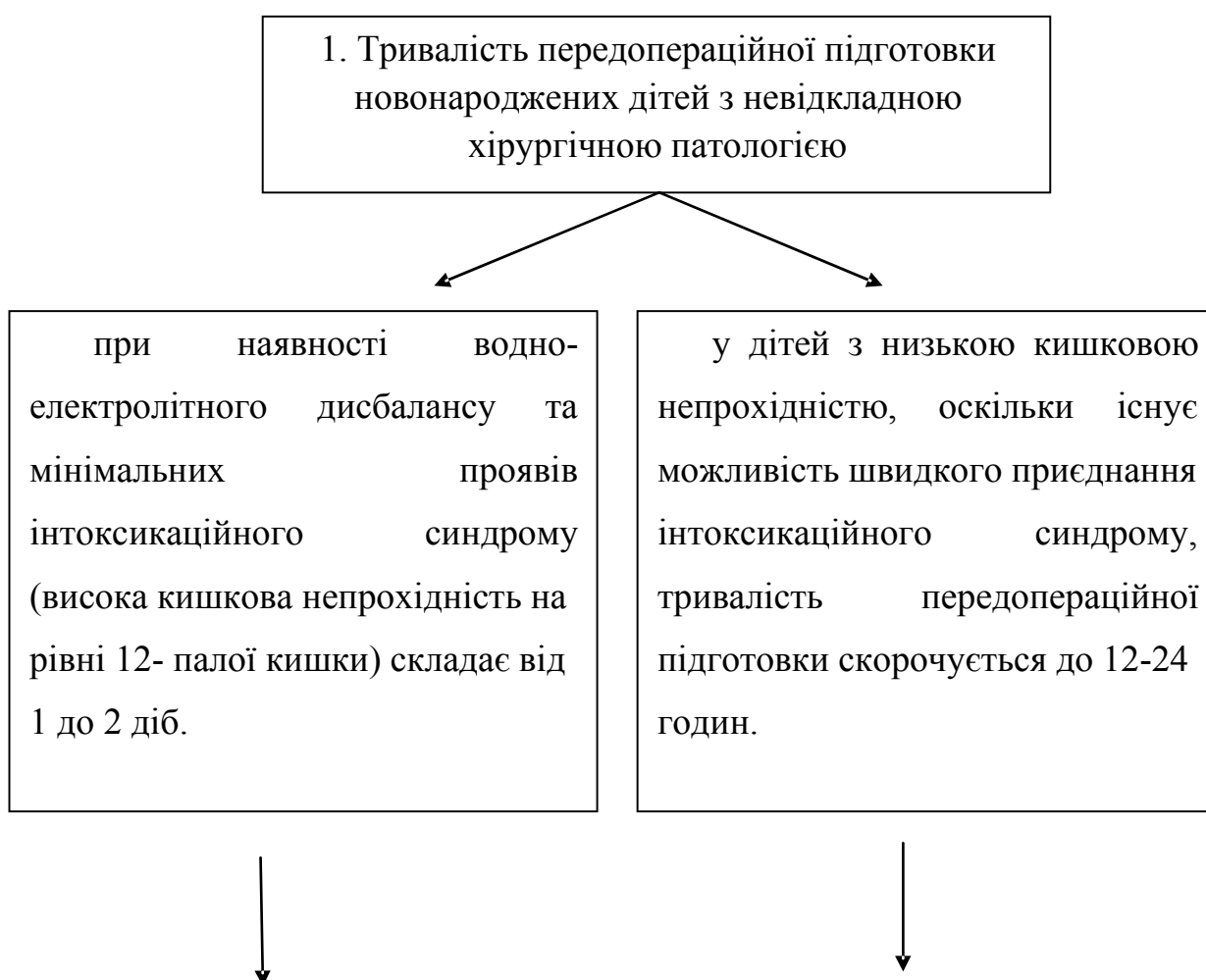
Ефективна епідуральна блокада каудальним доступом характеризується зниженням електричного опору тканин і підвищенням шкірної температури

нижніх кінцівок, бо дія епідурального блоку полягає в розвитку сенсорного, моторного і симпатичного блоку. Симпатична блокада приводить до збільшення кровонаповнення судин нижніх кінцівок і шкірна температура кінцівок підвищується, також кількість рідини (крові) в них зростає та електропровідність тканин збільшується, тому імпеданс знижується. Але вимірювання імпедансу тканин нижніх кінцівок дає можливість точніше визначити час настання симпатичної блокади, ніж термометрія нижніх кінцівок, бо зміна імпедансу не уповільнюється при низькій температурі в палаті на відміну від температури шкіри пацієнта. Була відмічена різниця в часі настання симпатичного блоку за даними цих методів оцінки ефективності настання блоку: за даними імпедансометрії блок наставав через 13-15 хвилин, за даними термометрії- через 25-35 хвилин після проведення епідуральної блокади.

РОЗДІЛ 7. ДОПОВНЕННЯ ДО АЛГОРИТМУ РАННЬОЇ ЦІЛЬОРІЄНТОВАНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ З ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

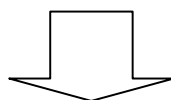
7.1. Критерії ефективності периопераційної інтенсивної терапії у новонароджених з хірургічною патологією

Дані проведених досліджень центральної гемодинаміки, кисневого статусу, ступеня токсемії і легеневої гідратації у новонароджених і дітей грудного віку з невідкладною хірургічною патологією (розділи 2 і 3), де були виявлені порушення гемодинаміки, транспорту кисню, наявність інтоксикації та електролітних порушень, на які необхідно звертати увагу під час периопераційної інтенсивної терапії, дозволяють доповнити наступні алгоритми цільорієнтованої передопераційної підготовки та післяопераційної інтенсивної терапії. Таким чином, доповнений алгоритм периопераційної інтенсивної терапії, на нашу думку, може мати такий вигляд:

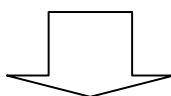


У пацієнтів з атрезією стравоходу необхідна рання інтубація трахеї та переведення на штучну вентиляцію легень, яка дозволяє корегувати прояви дихальної недостатності й ізолювати трахео-стравохідну норицю.

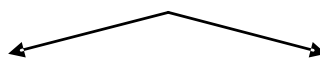
При можливій загрозі некрозу кишки передопераційна підготовка максимально скорочується і триває 2-3 години.



2. Всі діти мають знаходитись у кувезах з постійною вологістю повітря при температурі 30-32°C або, якщо дитина доношена та її стан дозволяє, у відкритих реанімаційних системах з підігрівом.



3. Інфузійна терапія проводиться в об'ємі фізіологічної потреби у рідині в залежності від віку новонародженого (75-180 мл/кг/добу), зі швидкістю 5-10 мл/кг/год переважно розчинами глюкози з хлоридом калію та кристалоїдами.



При інфекційно-токсичному або гіповолемічному шоці, артеріальній гіпотензії, дегідратації швидкість інфузійної терапії збільшують до 20 мл/кг/год (в деяких випадках - до 30 мл/кг/год.).

При коагулопатії, синдромі дисемінованого згортання крові показане призначення однокрупної свіжозамороженої плазми з розрахунку 10-15 мл/кг/добу.

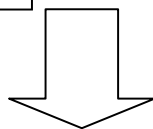


При гіпотензії або нестабільній гемодинаміці призначають колоїдні розчини і дофамін або добутамін в кардіотонічних дозах – 5-10 мкг/кг/хвилину.

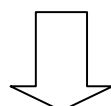
У новонароджених дітей із вродженими вадами розвитку проводиться повне або часткове парентеральне харчування (використовуються розчини амінокислот, глюкози та жирів).



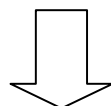
Якщо гіпотензія триває, дозу симпатоміметиків треба збільшити до 10–20 мкг/кг/хв.



4. Призначають антибактеріальні препарати широкого спектру дії: починають терапію з напівсинтетичних захищених пеніцилінів та аміноглікозидів у вікових дозуваннях.

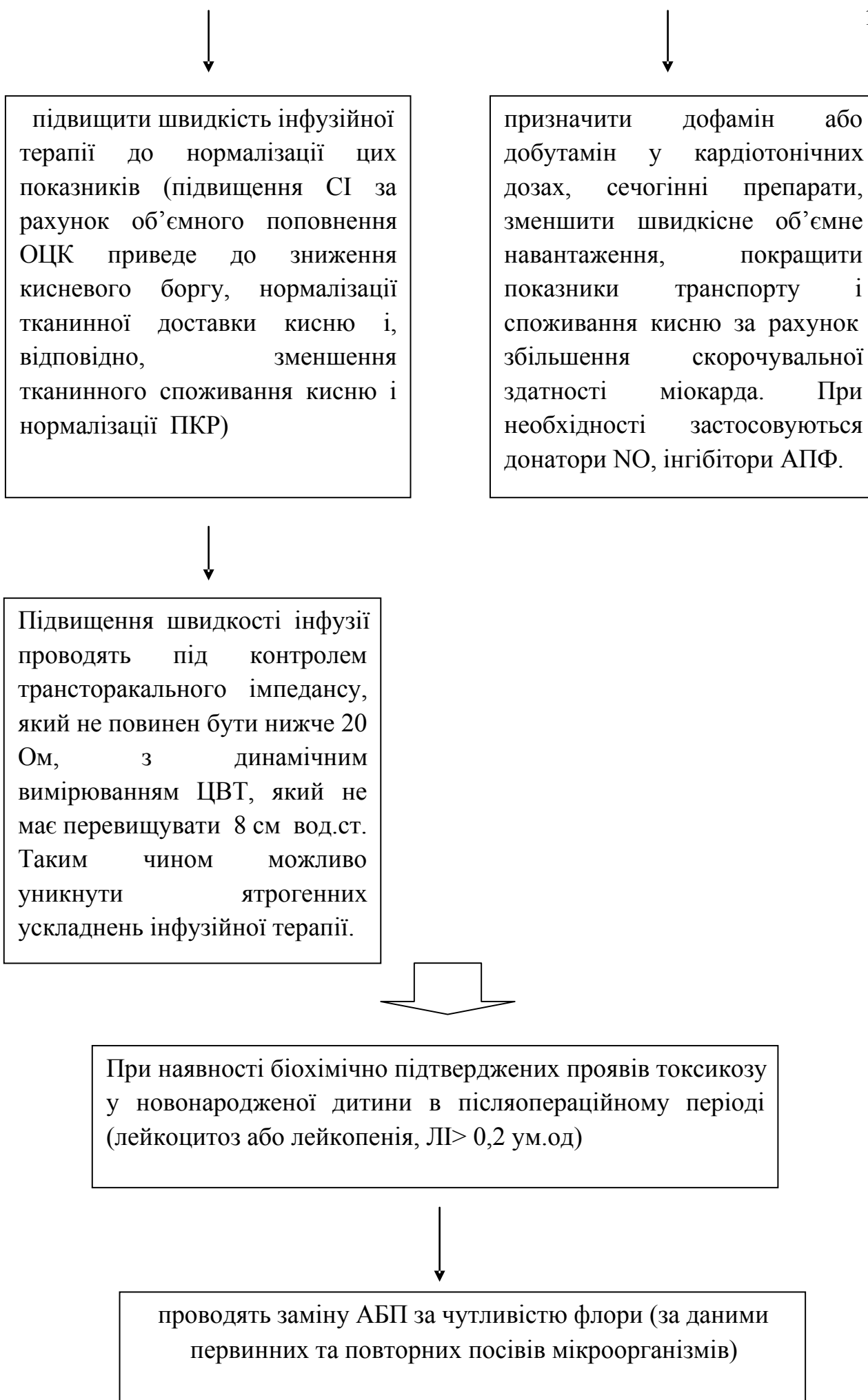


Оперативне втручання



при СІ менше $3,5 \text{ л/хв/м}^2$, низькому ЦВТ (нижче 2 см вод.ст.) та щогодинному діурезі менше $1,0 \text{ мл/кг/хв.}$; при ПКР менше 3 ум.од, або $\text{ІДО}_2 < 800 \text{ мл/хв/м}^2$, а $\text{ІСО}_2 > 350 \text{ мл/хв/м}^2$, а також при біохімічно підтвердженій дегідратації

якщо при зниженні СІ зростає ЦВТ більше ніж 6 см вод.ст., зменшується щогодинний діурез $\leq 0,5 \text{ мл/кг/год}$, знижується $\text{ІДО}_2 < 800 \text{ мл/хв/м}^2$, підвищується $\text{ІСО}_2 > 350 \text{ мл/хв/м}^2$, зростає $\text{АВР} \geq 60 \text{ мл/л}$, наявні набряки та є суттєве збільшення маси тіла





при необхідності додають внутрішньовенне введення імуноглобулінів.

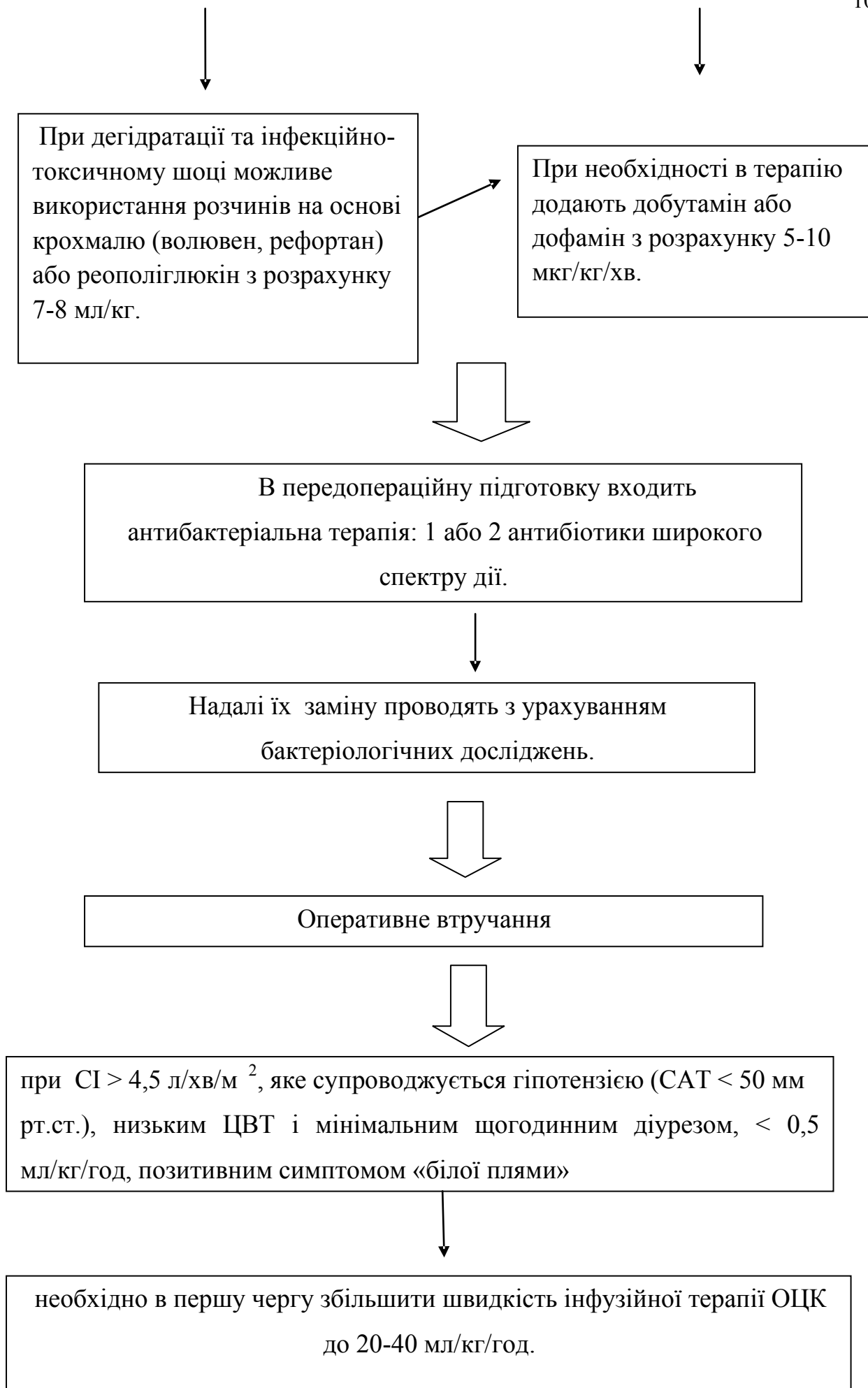


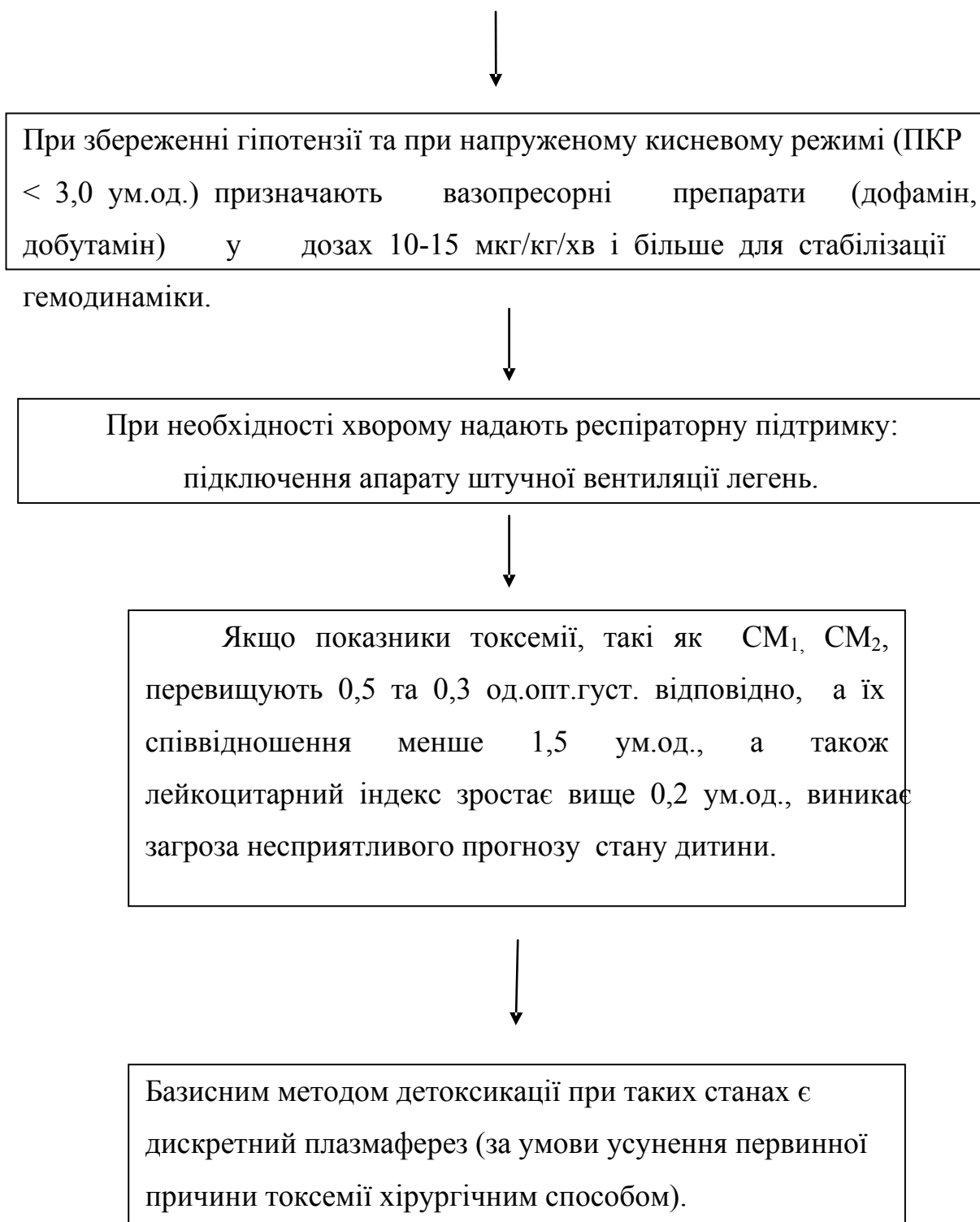
При підвищенні середньомолекулярних пептидів в крові ($CM_1 > 0,5$ од.опт.густ., $CM_2 > 0,3$ од.опт.густ., коефіцієнт розподілення $CM_1/CM_2 < 1,5$ ум.од.) виникає загроза несприятливого прогнозу стану дитини і може виникнути потребав екстракорпоральних методах детоксикації.

7.2. Критерії ефективності періопераційної інтенсивної терапії у дітей грудного віку з хірургічною патологією

Грунтуючись на проведеному дослідженні, ми вважаємо, що доповнений алгоритм періопераційної інтенсивної терапії дітей грудного віку з хірургічною патологією може виглядати таким чином:







Грунтуючись на проведеному дослідженні, ми вважаємо, що показники, які наведені в таблицях 7.1 та 7.2, повинні мати зазначені межі. Тим самим вони будуть обумовлювати стабільність стану дитини раннього віку з хірургічною патологією під час периопераційної інтенсивної терапії.

Таблиця 7.1

Критерії ефективності периопераційної інтенсивної терапії у новонароджених з хірургічною патологією

№ п/п	Показники	Передопераційний період (після підготовки)	Післяопераційний період
1	СІ, л/хв/м ²	3,5-4,5 (не менше 3,5)	3,5-4,5 (не менше 3,5)
2	САТ, мм рт.ст.	45 – 50 (не менше 40)	45–50 (не менше 40)
3	ЦВТ, мм вод.ст.	30 – 40 (не менше 20, не більше 60)	30–40 (не менше 20, не більше 60)
4	Щогодинний діурез мл/кг/год.	1 – 2 (не менше 1)	1–2(не менше 1)
5	pH, ммоль/л	7,3-7,4 (не менше 7,3, не більше 7,42)	7,3–7,4 (не менше 7,3, не більше 7,42)
6	Трансторак. імпеданс, Ом	21-23 (не менше 20, не більше 24)	21-23 (не менше 20, не більше 24)
7	НваО ₂ ,%	94 – 98 (не менше 94)	94–98 (не менше 94).
8	НbvО ₂ ,%	60 – 70 (не менше 60, не більше 75)	60 –70 (не менше 60, не більше 75)
9	АВР за О ₂ , мл/л	55 – 65 (не більше 70, не менше 50)	55 – 65 (не більше 70, не менше 50)
10	ІДО ₂ ,мл/хв/м ²	900 – 1000 (не менше 800, не більше 1000)	900 – 1000 (не менше 800, не більше 1000)
11	ІСО ₂ , мл/хв/м ²	250 – 350 (не менше 250, не більше 350)	250 – 350 (не менше 250, не більше 350)
12	ПКР, ум.од.	2,9 – 3,5 (не менше 2,9, не більше 3,5)	2,9 – 3,5 (не менше 2,9, не більше 3,5)
13	СМ ₁ од.опт.густ.	-	0,32 – 0,34 (не більше 0,5)

14	СМ ₂ од.опт.густ.	-	0,15-0,16 (не більше 0,3)
15	СМ ₁ /СМ ₂ ум.од.	-	1,5-2 (не менше 1,5)

Таблиця 7.2

Критерії ефективності периопераційної інтенсивної терапії у дітей грудного віку з хірургічною патологією

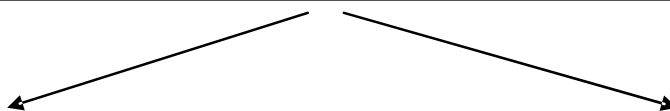
№ п/п	Показники	Передопераційний період (після підготовки)	Післяопераційний період
1	СІ, л/хв/м ²	3,5 – 4,5 (не менше 3,5, не більше 4,5)	3,5, 3,5 – 4,5 (не менше 3,5, не більше 4,5)
2	САТ, мм рт.ст.	65 – 75 (не менше 60, не більше 75)	65–75 (не менше 60, не більше 75)
3	ЦВТ мм вод.ст.	40 – 60 (не менше 30, не більше 80)	40–60 (не менше 40, не більше 80)
4	Щогодинний діурез, мл/кг/год.	1 – 2 (не менше 1)	1–2 (не менше 1)
5	pH, ммоль/л	7,3 -7,4 (не менше 7,3, не більше 7,42)	7,3–7,4 (не менше 7,3, не більше 7,42)
6	Трансторак. імпеданс, Ом	29-33 (не менше 27, не більше 35)	29-33 (не менше 27, не більше 35)
7	НваО ₂ ,%	94 – 98 (не менше 94)	94–98(не менше 94).
8	НвvО ₂ ,%	70 – 75 (не менше 70, не більше 75)	70–75 (не менше 70, не більше 75)
9	АВР за О ₂ , мл/л	55 – 65 (не більше 70, не менше 45)	55 – 65 (не більше 70, не менше 45)

10	ІДО ₂ , мл/хв/м ²	600 – 700 (не менше 550, не більше 700)	600 – 700 (не менше 550, не більше 700)
11	ІСО ₂ , мл/хв/м ²	170 – 230 (не менше 170, не більше 230)	170 – 230 (не менше 170, не більше 230)
12	ПКР, ум.од.	2,9 – 3,5 (не менше 2,9, не більше 3,7)	3,0 – 3,5 (не менше 3,0, не більше 3,5)
13	СМ ₁ , од.опт.густ.	-	0,32 – 0,34 (не більше 0,5)
14	СМ ₂ , од.опт.густ.	-	0,15-0,16 (не більше 0,3)
15	СМ ₁ /СМ ₂ ум.од.	-	1,5-2 (не менше 1,5)

7.3. Післяопераційне знеболення дітей першого року з хірургічною патологією

З метою післяопераційного знеболення застосування епідуральних блокад каудальним доступом (при відсутності протипоказань з боку пацієнта) сприяє більш стабільним показникам гемодинаміки, прискорює перистальтику кишок і покращує якість післяопераційної анальгезії, що підтверджено дослідженнями маркерів стресу.

При відсутності протипоказань з боку дитини та при чіткому дотриманні техніки виконання епідурального блоку каудальним доступом з обов'язковим виконанням аспіраційних проб виконують центральні нейроаксіальні блокади шляхом одноразового епідурального введення місцевого анестетика (0,2% бупівакаїну або наропіну) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб



на фоні постійної інфузії фентанілу в дозі 5 мкг/кг/год, але після 1 доби доза фентанілу значно зменшується, до 1-3 мкг/кг/год (у новонароджених дітей)



Надалі знеболення здійснюється за допомогою парацетамолу у вікових дозах.

у по'єднанні з 2-разовим знеболенням промедолом (у дітей грудного віку)



Надалі переходять на знеболення внутрішньовенним парацетамолом.

ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА

Новонароджені та діти раннього віку з важкою хірургічною патологією, які потребують корекції вади розвитку в перші години або дні життя, є пацієнтами високого ризику. Летальність у новонароджених з атрезією стравоходу, гастрошизісом, діафрагмальними килами залишається досить високою і складає 20-80% [53, 54]. Такі невтішні дані пояснюються відсутністю до теперішнього часу ефективних схем лікування. Залишається відкритим питання щодо тривалості передопераційної підготовки [34, 51], немає єдиної точки зору відносно методики проведення ШВЛ, використання сурфактанту, вазоактивних та інотропних препаратів. У новонароджених великі хірургічні втручання, тяжкі захворювання і травми можуть призвести до катаболічного стресу [61,67,68]. При невідкладній хірургічній патології домінуючими чинниками, які визначають тяжкість стану хворого, є розлади кровообігу і дихання, метаболізму, водно-електролітного, білкового і кислотно-лужного станів.

Рішення настільки актуальної проблеми вимагає пошуку нових патогенетичних методів лікування. Дані літератури свідчать про те, що розвиток патофізіологічних і біохімічних порушень при післяопераційних критичних станах пов'язаний зі зміною структури і функцій клітинних мембран, посиленою генерацією вільних радикалів, зниженням природнього антиоксидантного захисту, розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, порушенням системи транспорту кисню, розладами гемодинаміки, розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [9, 49, 55].

Таким чином, залишається актуальним питання поглибленого вивчення порушень гемодинаміки, оцінки кисневого статусу та ступеня токсемії і легеневої гідратації під час підготовки хворого до оперативного втручання та в післяопераційному періоді, зрівняльної характеристики рівня стресу при застосуванні різних методів післяопераційного знеболення у новонароджених та дітей грудного віку, адекватного підбору

антибактеріальної терапії, а також розробки діагностично-лікувального алгоритму із застосуванням сучасних лікувально-діагностичних методик.

Мета дослідження - підвищити ефективність лікування новонароджених та дітей першого року життя з гострою хірургічною патологією шляхом вивчення особливостей гемодинаміки, кисневого статусу, рівня токсемії, динаміки деяких маркерів стресу, а також особливостей мікробіологічного дослідження дітей в перед- та післяопераційному періодах.

Завдання дослідження:

1. Визначити критерії ефективності передопераційної інтенсивної терапії шляхом вивчення гемодинаміки, кисневого режиму у новонароджених та немовлят.
2. Оцінити ступінь токсемії за динамікою речовин середньомолекулярної маси та лейкоцитарного індексу в крові у новонароджених і немовлят з ургентною хірургічною патологією для визначення тактики подальшої інтенсивної терапії.
3. Оцінити ефективність та безпеку епідуральної анестезії каудальним доступом в комбінації з низькими дозами опіоїдів та нестероїдними протизапальними препаратами у порівнянні з традиційним знеболенням опіоїдами в післяопераційному періоді у дітей раннього віку за динамікою маркерів стресу і гемодинамічними показниками.
4. Оцінити ефективність розвитку і настання симпатичного блоку у новонароджених та немовлят шляхом імпедансометрії і термометрії нижніх кінцівок.
5. Оцінити особливості мікробіологічного дослідження у новонароджених і немовлят з гострою хірургічною патологією та визначити їх вплив на тяжкість післяопераційного періоду.
6. Внести доповнення до алгоритму передопераційної підготовки та післяопераційної інтенсивної терапії для підвищення ефективності лікування новонароджених і дітей першого року життя з гострою хірургічною патологією.

Методами дослідження були клініко-функціональні, інструментальні, лабораторні, біохімічні, імунно-ферментні, статистичні.

Матеріал та методи дослідження

Для рішення поставлених задач було обстежено 107 дітей із вродженими вадами розвитку (атрезія стравоходу, анусу і прямої кишки, дванадцятипалої, порожньої і клубової кишок), різними видами кишкової непрохідності, які знаходились на лікуванні з 2008 до 2015 року у клініці. Дівчат було 27 (25,2 %), хлопчиків - 80 (74,8 %).

Клінічну частину роботи виконували на базі ЗМБДЛ № 5. Обстежено 107 новонароджених і дітей раннього віку. В залежності від віку діти були розподілені на дві групи: першу групу склали 50 новонароджених з гострою хірургічною патологією (атрезія на всіх рівнях кишковика, висока або низька вроджена непрохідність кишок), від 1 до 28 діб; другу групу - 57 дітей від 1 місяця до 1 року (інвагінація кишковика і пілоростеноз). Надалі, в залежності від методики післяопераційного знеболення, кожна група була поділена на 2 підгрупи: основна - діти, яким з метою післяопераційного знеболення проводили центральну нейроаксіальну блокаду; підгрупа порівняння - діти, які з метою знеболення в післяопераційному періоді отримували опіоїди. Необхідно зазначити, що всі діти основних підгруп під час оперативного втручання також були знеболені за допомогою центральних нейроаксіальних блокад. Нозологічний склад 1А – основної підгрупи (n=30) такий: 19 хворих (63,3%) із низькою кишковою непрохідністю (атрезія анусу і прямої кишки) та 11 хворих (36,7%) із непрохідністю на рівні клубової і порожньої кишок. 1В - підгрупу порівняння (n=20) складали: 10 хворих (50%) з високою непрохідністю кишковика (рівень 12-палої кишки), 10 хворих (50%) з атрезією стравоходу.

Розподіл на підгрупи дітей 2 групи був таким: діти з інвагінацією кишковика (2А підгрупа, основна, n=30) отримували центральні нейроаксіальні блокади. Діти з пілоростенозом (2 В підгрупа порівняння,

n=27) в післяопераційному періоді знеболювались за допомогою опіоїдів і парацетамолу.

Передопераційну підготовку новонародженим 1 групи проводили в залежності від вродженої вади розвитку шлунково-кишкового тракту. Всі діти знаходилися в кувезах з постійною вологістю повітря і температурою 30-32°C, отримували O₂-терапію. У всіх дітей виконували доступ до центральної або периферичної вени, а також проводили зондування шлунку та катетеризацію сечового міхура. З метою передопераційної підготовки проводили інфузійну терапію в об'ємі фізіологічної потреби у рідині в залежності від віку новонародженого, додатково враховувався її дефіцит і триваючі втрати. Переважно використовувались ізотонічні розчини глюкози з додаванням розчинів електролітів. При коагулопатіях дітям призначалась одногрупна свіжозаморожена плазма з розрахунку 10-15 мл/кг/добу. При артеріальній гіпотензії або нестабільній гемодинаміці використовували дофамін або добутамін в кардіотонічних дозах. При атрезіях стравоходу, а також у післяопераційному періоді всі діти були на штучній вентиляції легень. Критеріями ефективною передопераційної підготовки вважались: позитивний ЦВТ (30-50 мм вод.ст.), щогодинний діурез не менше 1,5-2 мл/кг/годину, стабільні показники артеріального тиску, відповідаючі віковим нормам, компенсованість кислотно-лужного стану, сатурація артеріальної крові не нижче 94%, сатурація венозної крові 68-72%, рН 7,3-7,4.

Передопераційна підготовка у дітей 2 групи (з гіпертрофічним пілоростенозом та з інвагінацією кишковика) включала в себе корекцію гіповолемії, дегідратації і рівня токсемії. Корегування порушень, які викликані пілоростенозом, займало від однієї до двох діб. Враховуючи загрозу некрозу кишки, передопераційна підготовка у дітей з інвагінацією кишковика обмежена лише 2-3 годинами.

У всіх дітей виконували доступ до центральної або периферичної вени, а також проводили зондування шлунку і катетеризацію сечового міхура. Регідратацію, корекцію водно-електролітних порушень і порушень кислотно-

лужного стану (метаболічного алкалозу), які виявлені у дітей з пілоростенозом, проводили з урахуванням дефіциту рідини й електролітів внутрішньовенно крапельно розчинами глюкози з розчинами електролітів. При наявності порушень коагуляції у дітей грудного віку (2 група) застосовували свіжозаморожену плазму відповідної групи з розрахунку 10-15 мл/кг/добу.

Для корекції порушень, які виникли у дітей з інвагінацією, застосовували розчини глюкози з розчинами електролітів. Враховуючи скорочений термін передопераційної підготовки, швидкість інфузії була збільшена і складала 15-30 мл/кг/годину. Критеріями ефективності передопераційної підготовки були щогодинний діурез 1-1,5 мл/кг/год, позитивний ЦВТ (40-80 мм вод.ст.), показник трансторакального імпедансу не нижче 25 Ом, стабільні і збалансовані показники гемодинаміки і транспорту кисню [61].

З метою знеболення в післяопераційному періоді застосовувались центральні нейроаксіальні блокади, які виконувались шляхом одноразового епідурального введення каудальним доступом місцевого анестетика (0,2% бупівакаїну або наропіну) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб. На фоні цього впродовж 1 доби вводився фентаніл в дозі 4-5 мкг/кг/год, але після 1 доби переходили на значно меншу дозу - 1-3 мкг/кг/год, надалі знеболення здійснювалось за допомогою парацетамолу у вікових дозах.

З метою знеболення новонароджених дітей в післяопераційному періоді здійснюють постійну інфузію фентанілу у дозі 4- 5мкг/кг/год. протягом 2-3 діб. Далі дози фентанілу поступово зменшували, до повної відміни, і призначали парацетамол внутрішньовенно або в ректальних супозиторіях (сумарна добова доза – 60 мг/кг). Знеболення дітей грудного віку також здійснювалось опіоїдами впродовж 1-3 діб, з наступним переходом на знеболення парацетамолом у вікових дозуваннях.

Дітям основних підгруп з метою знеболення в післяопераційному періоді були застосовані центральні нейроаксіальні блокади, які виконувались шляхом одноразового епідурального введення місцевого анестетика (0,2%

бупівакаїну або наропіну) в об'ємі 1 мл/кг 1-2 рази на добу, протягом 2-3-х діб. Діти підгруп порівняння в післяопераційному періоді з тією ж метою отримували опіоїди.

Дані літератури свідчать про те, що розвиток патофізіологічних і біохімічних порушень при післяопераційних критичних станах пов'язаний зі зміною структури і функцій клітинних мембран, посиленою генерацією вільних радикалів, зниженням природнього антиоксидантного захисту, розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, порушенням системи транспорту кисню, розладами гемодинаміки, розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [11, 51, 57]. Гемодинамічні показники, які ми отримали на першому етапі у немовлят 1 групи, характеризувались як помірна гіпердинамія кровообігу, але після проведення передопераційної підготовки досліджувані зміни показників СІ, САТ, ЦВТ, трансторакального імпедансу дозволили нам оцінити гемодинамічну ситуацію як нормодинамію кровообігу, нормоволемію і нормогідrataцію. Надалі ці показники відповідали середньовіковим показникам.

У новонароджених з низькою непрхідністю кишковика нами було виявлено значний приріст маркерів токсемії і гіперкоагуляцію в післяопераційному періоді, що свідчило про синдром ендогенної інтоксикації. Прогностично цінним тестом оцінки токсемії у таких дітей є не тільки збільшений або зменшений рівень СМ у крові, але й співвідношення СМ₁ до СМ₂ (фракції нуклеопротеїдів до фракції ароматичних амінокислот). Несприятливим критерієм є збільшення СМ більше 0,5 од.опт.густ., СМ₂ більше 0,3 од.опт.густ. та зниження співвідношення СМ₁ до СМ₂ менше 1,5 ум. од., що потребує методів екстракорпоральної детоксикації [44].

У новонароджених з високою непрхідністю кишковика виявлені нами зміни свідчили про водно-електролітні порушення та дегідrataцію. «Інтенсивне» поповнення ОЦК і корекція водно-електролітних порушень приводили до стабілізації та нормалізації водно-електролітного балансу. Використання динамічного вимірювання трансторакального імпедансу та

ЦВТ дозволило запобігати ятрогенним ускладненням інфузійної терапії – набряку легень та мозку.

На передопераційному етапі у дітей грудного віку були виявлені показники, які свідчили про високу артеріо-венозну різницю за киснем при нормальних показниках артеріального насичення гемоглобіну киснем і напружений показник кисневого режиму, що дозволило нам зробити висновок про неефективну тканинну доставку кисню в результаті централізації кровообігу, периферійного спазму судин і значно збільшеного тканинного споживання кисню. Після проведення передопераційної підготовки ПКР підвищився за рахунок зменшення артеріо-венозної різниці за киснем, зменшення індексу тканинного споживання кисню і до кінця дослідження став збалансованим.

Прогностично цінним тестом оцінки токсемії у дітей з хірургічною патологією є не тільки збільшений лейкоцитарний індекс, збільшений або зменшений рівень СМ у крові, але й співвідношення $СМ_{до}$ до $СМ_{\frac{1}{2}}$ (фракції нуклеопротейдів до фракції ароматичних амінокислот).

У дітей з пілоростенозом на 1 етапі дослідження був відмічений декомпенсований метаболічний алкалоз, пов'язаний з дефіцитом хлору і калію, надалі за рахунок корекції і регресу гіпохлоремії і гіпокаліємії (обидва електроліти збільшились майже на 10%), відзначалася стабілізація і компенсація показників кислотно-лужного стану.

Профілактика ятрогенних ускладнень інфузійної терапії (набряк легень, набряк мозку) проводилася за допомогою динамічного контролю трансторакального імпедансу (який не знижувався менше 30 Ом) і центрального венозного тиску, рівень якого на 3-4 етапах складав не менше 40 мм вод.ст. і в процесі регідатаційної інфузійної терапії ніколи не перевищував 80 мм вод.ст.

Антибіотики в дитячому віці викликають порушення кишкової мікрофлори в критичний період розвитку імунітету, що може створити схильність до алергічного фенотипу, що проявляється у формі бронхіальної

астми та інших поширених дитячих алергічних захворювань. Однак, хоча багато досліджень вивчали зв'язок між антибіотиками і астмою в ранньому дитинстві, питання причинного зв'язку залишається відкритим [59, 64, 179, 193]. Профілактика ускладнень антибактеріальної терапії починається вже з моменту її правильного підбору, ретельного індивідуального контролю. Враховуючи наявність інтоксикації у хворих дітей досліджуваних груп та необхідність використання антибактеріальних препаратів, ми вирішили перед призначенням антибіотиків виявити найбільш поширену мікрофлору, якою контаміновані діти раннього віку з хірургічною патологією, та визначити чутливість цієї флори до АБП, після чого приймалось рішення про стартову антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості мікроорганізмів до АБП.

За результатами нашого дослідження були зроблені висновки, що протягом 2012-2014 рр. із мікробіологічно досліджених зразків висівів з дихальних шляхів, взятих у новонароджених з ургентною хірургічною патологією, які були госпіталізовані з пологових будинків міста Запоріжжя та Запорізької області і лікувалися у ВАІТ-н, як первинна, так і нозокоміальна мікрофлора дихальних шляхів хворих характеризується явним переважанням грампозитивної флори протягом усього періоду дослідження. Як при первинному, так і при повторному дослідженні найчастіше визначався гемолітичний стафілокок. Також досить часто спостерігалися ентерококи. В 2014 році позагоспітальна грампозитивна флора виявилася високочутливою до глікопептидів, оксазолідинонів, фторхінолонів, карбапенемів, лінкозамідів. *E.faecalis* мав стовідсоткову чутливість до ампіциліну. До решти АБП достатньої чутливості не відмічалось.

Грамнегативні мікроорганізми у 2014 р. мали найбільшу чутливість до піперациліну/тазобактаму, ертапенему, меропенему, цефотаксиму, фторхінолонів і ко-тримаксозолу, дещо меншою- до цефтриаксону, амікацину і гентаміцину, цефепіму та імipенему. До інших препаратів достатньої (75% і більше) чутливості не відзначалося.

Серед нозокоміальної грампозитивної мікрофлори переважає гемолітичний стафілокок, також часто зустрічаються ентерококи. Серед грамнегативної флори виявлені бактерії роду *Acinetobacter*, *Klebsiella* та *Pseudomonas*.

Нозокоміальна грампозитивна мікрофлора високочутлива до ванкоміцину, лінезоліду, кліндаміцину та імipенему, до решти АБП стабільно низька чутливість протягом 2014р. По відношенню до госпітальних грамнегативних мікроорганізмів *in vitro* показали достатню ефективність карбапенеми, аміноглікозиди, сульфаніламід, дещо менше- цефтриаксон. Інші препарати (цефалоспорини, окрім цефтриаксона, пеніциліни і навіть фторхінолони) не показали постійної достатньої ефективності у 2014 році.

У первинних посівах з дихальних шляхів у дітей першого року життя, які лікувались у відділенні АІТ та ХД, спостерігається тенденція до переважання грампозитивних мікроорганізмів, серед яких найчастіше зустрічаються ентерококи та стафілококи, а серед грамнегативних мікроорганізмів зустрічаються *E. Coli* та бактерії роду *Acinetobacter*. Позагоспітальна флора чутлива до більшості антибактеріальних препаратів. На нашу думку, це пов'язано з тим, що більшість дітей були госпіталізовані з дому і не були інфіковані резистентною мікрофлорою.

Нозокоміальна флора ВАІТ і ХД характеризується додаванням до мікробіологічного пейзажу гемолітичного стафілокока, а з грамнегативної флори можна відмітити синьогнійну паличку та *Kl.pneumon*. Чутливість грампозитивної мікрофлори в 2014 р. зберігається до глікопептидів, оксазолідинонів, лінкозамідів та амікацину. Найбільш ефективними АБП щодо грамнегативних госпітальних мікроорганізмів є карбапенеми, амікацин, ципрофлоксацин, цефтриаксон та ко-тримаксозол.

В даний час не існує ідеального анальгетика або методу лікування гострого післяопераційного болю. Наблизитися до вирішення проблеми адекватності післяопераційного знеболювання можна лише, реалізуючи в клініці концепцію мультимодальної анальгезії, яка в даний час є методом

вибору післяопераційного знеболювання. Її базис - призначення неопіоїдних анальгетиків (НПЗП і парацетамол), яке у пацієнтів з болями середньої і високої інтенсивності поєднується з використанням опіоїдних анальгетиків і/або методів регіонарної анальгезії [182].

Намагаючись реалізувати принципи мультимодальної анестезії та намагаючись обрати найбільш адекватний метод післяопераційного знеболення у пацієнтів першого року життя, ми провели порівняльне дослідження рівня глюкози, інсуліну та кортизолу при госпіталізації хворого до відділення АІТ, через 24 години після операції та через 3 доби після операції .

На першому етапі рівень кортизолу в крові всіх новонароджених дітей був майже однаковим, рівень інсуліна в середньому складав 41 мкОд/мл, а рівень глюкози - 4,3 ммоль/л. При визначенні рівня болю у новонароджених дітей було виявлено, що діти як 1 так і 2 груп відчували біль, 33 ± 2 та 34 ± 1 бал відповідно, що супроводжувалось неспокоєм, тривожністю, активними рухами кінцівок, м'язовий тонус був дещо підвищеним, також підвищеними були частота серцевих скорочень та середній артеріальний тиск. На другому етапі дослідження відбувалось достовірне зниження кортизолу на 25,5% у дітей, які з метою знеболення отримували фентаніл, і на 84,2% в крові дітей, яким проводились центральні нейроаксіальні блокади. Тобто, при порівнянні динаміки зниження рівня кортизолу у дітей 2 досліджуваних груп можна зробити висновок, що кортизол знижується майже в 5 разів швидше у дітей, які були знеболені з використанням блокад, ніж у дітей, які були знеболені традиційно з використанням опіоїдів. Також спостерігалось недостовірне зниження рівня інсуліну на 7,5% у дітей першої групи і достовірне зниження на 21% в групі немовлят, які отримували опіоїди.

У дітей 1А підгрупи, які були знеболені за допомогою центральних нейроаксіальних блокад, не спостерігалось достовірних коливань рівня глюкози на всіх етапах дослідження, проте у дітей 1В підгрупи достовірний приріст рівня глюкози на другому етапі складав 47,3% у порівнянні з

попереднім етапом. Характерне відновлення стійкої перистальтики кишок, відсутність стоків по шлунковому зонду у дітей основної групи, достатній щогодинний діурез 3-4 мл/кг/год. Рівень знеболення за підсумком балів за шкалою COMFORT на 2 етапі дослідження був розцінений як адекватний у дітей, які отримували післяопераційне знеболення з використанням центральних нейроаксіальних блокад, та помірний дискомфорт у дітей, які отримували опіоїди в післяопераційному етапі.

На 3 етапі спостерігалось достовірне зниження маркерів стресу у хворих 2-ї групи, які отримували опіоїди. Відсутність змін (зростання) маркерів стресу у дітей, які були знеболені за допомогою центральних нейроаксіальних блокад, і водночас достовірне зростання рівня глюкози і зниження рівня інсуліну у дітей, які отримували опіоїди, свідчать про переваги антистресового анальгетичного ефекту комбінованої каудальної анестезії для післяопераційного знеболення у новонароджених над анестезією з використанням опіоїдів (фентанілу). За шкалою оцінки стресу та болю COMFORT виявлено, що до 3 етапу дослідження діти обох груп знеболені адекватно.

Серед дітей грудного віку на першому етапі рівень кортизолу в крові дітей обох підгруп також майже не відрізнявся, рівень інсуліну в середньому складав 41 мкОд/мл, а рівень глюкози - 4,33 ммоль/л. При визначенні рівня болю було виявлено, що діти як 2А так і 2В підгруп відчували біль, що також супроводжувалось неспокоєм, тривожністю, активними рухами кінцівок, м'язовий тонус був дещо підвищеним, також підвищеними були частота серцевих скорочень та середній артеріальний тиск.

При порівнянні динаміки зниження рівня кортизолу у дітей 2 досліджуваних груп на 2 етапі дослідження, можна зробити висновок, що кортизол знижується майже в 3 рази швидше у дітей, які були знеболені з використанням блокад, ніж у дітей, які були знеболені традиційно, з використанням опіоїдів. У дітей 2А групи не спостерігалось достовірних коливань рівня глюкози на всіх етапах дослідження, проте у дітей 2В групи,

які отримували опіоїди на післяопераційному етапі, достовірно зростання рівня глюкози на другому етапі складало 46,6%, у порівнянні з попереднім етапом. Рівень знеболення на 2 етапі дослідження у дітей 2А групи, які отримували післяопераційне знеболення з використанням центральних нейроаксіальних блокад, розцінений як адекватний, а у дітей, які отримували на післяопераційному етапі опіоїди, - як помірний дискомфорт.

На 3 етапі кортизол продовжував достовірно зниження, а глюкоза та інсулін на цьому етапі дослідження не зазнали суттєвих змін у дітей обох підгруп. Вищеописані зміни деяких маркерів стресу свідчать про перевагу антистресового анальгетичного ефекту комбінованої каудальної анестезії для післяопераційного знеболення у дітей грудного віку, над анестезією з використанням опіоїдів.

Розвиток симпатичного блоку оцінювали за допомогою вимірювання електричного опору і температури нижніх кінцівок пацієнта. Ці неінвазивні способи дозволяли об'єктивно оцінювати наявність або відсутність розвитку блоку у всіх досліджуваних дітей. Позитивні результати спостерігались у 100% випадків. Імпедансометрію нижніх кінцівок і вимірювання температури шкіри нижніх кінцівок проводили 50 дітям раннього віку з хірургічною патологією. Діти були поділені на 2 групи. В першу групу увійшли діти, яким використовувалась епідуральна блокада каудальним доступом з метою післяопераційного знеболення, другу групу склали діти раннього віку, післяопераційне знеболення яких відбувалось без застосування епідуральних блокад. Ефективна епідуральна блокада каудальним доступом характеризується зниженням електричного опору тканин і підвищенням шкірної температури нижніх кінцівок, бо дія епідурального блоку полягає у розвитку сенсорного, моторного і симпатичного блоку. Симпатична блокада приводить до збільшення кровонаповнення судин нижніх кінцівок і шкірна температура кінцівок підвищується, також кількість рідини (крові) в них зростає та електропровідність тканин збільшується, тому імпеданс знижується. Але

вимірювання імпедансу тканин нижніх кінцівок дає можливість точніше визначити час настання симпатичного блоку, ніж термометрія нижніх кінцівок, бо зміна імпедансу не уповільнюється при низькій температурі в палаті, на відміну від температури шкіри пацієнта. Була відмічена різниця в часі настання симпатичного блоку за даними цих методів оцінки ефективності настання блоку: за даними імпедансометрії блок наставав через 13-15 хвилин, за даними термометрії- через 25-35 хвилин після проведення епідуральної блокади.

ВИСНОВКИ

1. Проблема передопераційної підготовки та її критеріїв, а також післяопераційної інтенсивної терапії, з достатнім знеболенням та адекватною антибіотикотерапією є актуальною в сучасній анестезіології. У дисертації науково обґрунтоване нове вирішення науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування новонароджених і дітей першого року життя з гострою хірургічною патологією в перед- та післяопераційному періодах шляхом удосконалення периопераційної інтенсивної терапії.
2. Критеріями ефективності передопераційної підготовки у новонароджених дітей із вродженими вадами розвитку ШКТ вважають нормалізацію водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану і гемодинаміки, транспорт кисню; показник кисневого режиму повинен наближатися до збалансованого рівня доставки і тканинного споживання кисню: $CI - 3,5-4,5 \text{ л/хв/м}^2$; $SAT - 45-50 \text{ мм рт.ст.}$; $pH \text{ крові} - 7,3-7,4$ ммоль/л; сатурація артеріальної крові – 94-98% (не менше 94%), сатурація венозної крові - 70-75%; артеріовенозна різниця за киснем – 50-70 мл/л; $IDO_2 - 900 \pm 100 \text{ мл/хв/м}^2$; $ICO_2 - 300 \pm 50 \text{ мл/хв/м}^2$; ПКР - 2,9-3,5 ум.од.; ЦВТ-2-4 см вод.ст.; щогодинний діурез -1-2 мл/кг/год; симптом «білої плями» - негативний.
3. Критеріями ефективності передопераційної підготовки у дітей грудного віку слід вважати нормалізацію водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану і гемодинаміки. Транспорт кисню і показник кисневого режиму повинен відповідати збалансованому рівню доставки і тканинного споживання кисню (нормалізація показника кисневого режиму на передопераційному етапі у дітей з інвагінацією кишковика може не здійснитися через брак часу, але під час інтраопераційної та післяопераційної інтенсивної терапії він набуває збалансованих значень) : $CI - 3,5-4,5 \text{ л/хв/м}^2$; $SAT - 65-75 \text{ мм рт.ст.}$; $pH \text{ крові} - 7,3-7$; $HvaO_2 94-98\%$; $HbvO_2 - 70-75 \%$; $IDO_2 - 600-700 \text{ мл/хв/м}^2$; $ICO_2 - 170-230 \text{ мл/хв/м}^2$; ПКР - 2,9-3,5 ум.од.; ЦВТ - 3-6 см вод.ст., щогодинний діурез - 1-2 мл/кг/год.

4. Прогностично цінним тестом оцінки токсемії у дітей дослідних груп є не тільки збільшений лейкоцитарний індекс, збільшений або зменшений рівень СМ у крові, але й співвідношення СМ₁ до СМ₂. Несприятливим критерієм є збільшення СМ₁ більше 0,5 од.опт.густ., СМ₂ більше 0,3 од.опт.густ. та зниження співвідношення СМ₁ до СМ₂ менше 1,5 ум. од., що потребує методів екстракорпоральної детоксикації.
5. Комбінована анестезія у новонароджених в післяопераційному періоді з використанням одноразових епідуральних блокад каудальним доступом має кращий анальгетичний ефект, ніж традиційне знеболення наркотичними анальгетиками, що підтверджено достовірним зниженням рівня кортизолу і відсутністю достовірних коливань рівнів інсуліну і глюкози в крові, що дозволяє значно зменшувати дози наркотичних анальгетиків.
6. Розвиток і настання симпатичного блоку у новонароджених і немовлят з хірургічною патологією констатують, якщо спостерігалось зниження імпедансу нижніх кінцівок більше, ніж на 20% або температура шкіри нижніх кінцівок підвищилась на 10% і вище після виконання блокади.
7. У новонароджених з ургентною хірургічною патологією як первинна, так і нозокоміальна мікрофлора дихальних шляхів характеризується явним переважанням грампозитивної флори протягом усього дослідження (найчастіше визначався гемолітичний стафілокок - 63-75%, досить часто – ентерококи, від 8 до 9,6%). У дітей грудного віку при госпіталізації переважає грампозитивна мікрофлора, найчастіше зустрічаються ентерококи- 18-26%, та стафілококи - від 7 до 13,5%, а серед грамнегативних мікроорганізмів- *E. Coli*, від майже 10 до 17%, та бактерії роду *Acinetobacter*- 9,6%. Нозокоміальна флора характеризується приєднанням гемолітичного стафілокока- 39-47%, а з грамнегативної флори- синьогнійної палички, 11-16%, та *Kl. Pneumoniae* 9-14%.
8. Ефективність лікування новонароджених та дітей раннього віку з хірургічною патологією, при застосуванні доповненого алгоритму лікування, підвищується за рахунок корекції гемодинамічних порушень, стабілізації

кисневого режиму завдяки адекватній інфузійній терапії; скорочення часу перебування дитини на ШВЛ в післяопераційному періоді завдяки зменшенню доз наркотичних опіоїдів; зменшення інтоксикаційного синдрому завдяки підбору адекватної антибактеріальної терапії в периопераційному періоді.

.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Передопераційну підготовку дітей раннього віку з ургентною хірургічною патологією рекомендовано проводити до стабілізації і компенсації життєвоважливих функцій організму дитини (24-48 годин). Виняток – це діти з інвагінацією кишковика, у яких час передопераційної підготовки необхідно скорочувати до 2-3 годин.
2. Інфузійну терапію на передопераційному етапі новонародженим рекомендовано проводити в об'ємі фізіологічної потреби у рідині в залежності від віку та ваги тіла новонародженого (75-180 мл/кг/добу), з обов'язковим урахуванням її дефіциту і триваючих втрат. З цією метою використовують ізотонічні розчини глюкози з хлоридом калію. Кожна дитина має отримувати часткове або повне парентеральне харчування з урахуванням фізіологічних потреб в енергії та нутрієнтах.
3. Передопераційну інфузійну терапію у дітей з пілоростенозом та інвагінацією кишковика рекомендовано здійснювати кристалоїдними розчинами в режимі екстреного поповнення зі швидкістю 20-40 мл/кг/год, при необхідності додають добутамін 5-10 мкг/кг/хв.
4. При підвищенні маркерів токсикозу рекомендовано додавати до терапії внутрішньовенний імуноглобулін, використовувати плазмаферез як базовий метод екстракорпоральної детоксикації, який проводиться при SM_1 більше 0,5 од.опт.густ., SM_2 більше 0,3 од.опт.густ., співвідношенні SM_1 до SM_2 менше 1,5 ум. од., після поповнення дефіциту ОЦК.
5. Для запобігання ятрогенних ускладнень інфузійної терапії рекомендовано здійснювати динамічне вимірювання центрального венозного тиску і трансторакального імпедансу і при підвищенні ЦВТ та/або зниженні трансторакального імпедансу обмежувати швидкість інфузії і в деяких випадках призначати сечогінні препарати .
6. Вибір антибіотика рекомендовано обґрунтувати за результатами дослідження чутливості виділеного в кожному конкретному випадку штаму збудника.

7. Антимікотики доцільно застосовувати в профілактичній дозі всім дітям при госпіталізації, підвищуючи до лікувальної дози у разі виявлення грибкової флори при бактеріологічному дослідженні.
8. Застосування алгоритму інтенсивної терапії в периопераційному періоді у дітей раннього віку з хірургічною патологією, в основу якого покладені показники центральної гемодинаміки, кисневого статусу, ступеня токсемії і легеневої гідратації, дозволяє ефективно проводити передопераційну підготовку та післяопераційну інтенсивну терапію.

Література

1. Аксенова В. М. Диагностическая ценность определения уровня веществ средней молекулярной массы в плазме новорожденных детей, перенесших внутриутробную гипоксию/ В. М. Аксенова, А. В. Старкова //Перм. мед. журнал – 1998.–Т.15. -№ 1. –С.25–28.
2. Аксенова В. М. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов [и др.]. Под редакцией д-ра медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, проф. И. П. Корюкиной // Методические рекомендации. –Пермь: ПГМА -2005.-39 с
3. Александрович Ю. С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных/ Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин, К. В. Пшенистов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. - № 4. – С. 36- 42.
4. Александрович Ю. С. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей в зависимости от этиологии критического состояния / Ю. С. Александрович, К. В. Пшенистов, Л. А. Кушнерик [и др.]. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 6. – С. 41- 47.
5. Аринчин В. К. Взаимосвязь состояния кровообращения с активностью симпато-адреналовой системы у детей раннего возраста, больных острыми пневмониями с гнойными осложнениями/ В. К. Аринчин, В. Г. Балаклеевская, А. И. Севковский // Педиатрия. – 1989. –№2. –С.18–22.
6. Афанасьева А. Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп/ А. Н. Афанасьева. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004.- №6. – С. 11-12.
7. Безручко Н. В. К вопросу о доказательном изучении эндотоксикоза при неотложной абдоминальной хирургии/ Н. В. Безручко, Н. Ю. Келина, В. Г. Васильков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2008.- №5. – С. 120- 122.
8. Белобородова Н. В. Предварительные результаты исследования по оптимизации терапии карбапенемами у новорожденных в ОРИТ под

- контролем теста ПКТ/ Н. В. Белобородова, В. А. Гребенников, М. А. Траубе [и др.]. // Русский мед журнал. – 2007. - № 15(4). – С. 241-252.
9. Беляев М. К. Клиническая картина инвагинации кишечника у детей / М.К.Беляев // Педиатрия. – 2006. – №1. –С. 47–50.
10. Бережной С. Г. Оценка показателей кислородного статуса у пациентов в критических состояниях с системной воспалительной реакцией/ С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, П. В. Цыганков. // Анестезиология и реаниматология. – 2013. - № 3. – С. 35- 40.
11. Бунятян А. А. Анестезиология и реаниматология / А. А.Бунятян, Г. А. Рябов, А. З. Маневич // М. Медицина – 1977. – 512 с
12. Василенко Н. И. Значение состояния кислородного баланса в ранние сроки после тяжелой механической травмы в патогенезе развития синдрома шокового легкого / Н. И.Василенко, Н. В.Эделева //Анест. и реан.–1990. -№ 4.–С.50–52.
13. Габриэлян Н. И. Опыт исследования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. И. Габриэлян, В. Н. Липатова // Лаб.дело. – 1984. – №3. –С .133 – 140.
14. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регуляция. М.: Медицина, – 1969. – 472 с.
15. Дж. Едвард Морган мл. «Клиническая анестезиология» / Дж. Едвард Морган мл., М.С.Михаил – М.: БИНОМ.- 2003.– кн.3. –С.158.
16. Дуданов И. П. Диагностика и хирургическое лечение ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений/ И. П. Дуданов, В. Е. Соболев. // Хирургия. – 2007. - №3. – С. 22- 25.
17. Ежевская А. А. Влияние эпидуральной анестезии на стрессиндуцированную иммуносупрессию при больших коррегирующих операциях на позвоночнике. / А. А. Ежевская, Ж. Б. Прусакова, Л. П. Максимова [и др.] //Анестезиология и реаниматология.- 2014. - № 6.- С.4-10.
18. Жученко Л. А. Профилактика врожденных пороков развития [текст]. / Л. А. Жученко // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003.- №1. - С. 64-69.

19. Ильинский А. А. Интраоперационная инфузионная терапия в периоперационном периоде. / А. А. Ильинский, И. В. Молчанов, М. В. Петрова // Вестник РНЦРР МЗ РФ. — 2012. — № 12. — С. 65-73.
20. Йовенко И. А. Проводниковая анестезия и температурная реакция конечности как способ контроля аналгезии / И. А. Йовенко, Ю. Ю. Кобеляцкий // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2006. — № 1(д). — С.160-161.
21. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004.-№4. — С. 3- 8.
22. Колганова К. А. Особливості периопераційної інфузійної терапії при резекціях печінки / К. А. Колганова // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2012. — Т. 27. - № 3. — С. 48-52.
23. Конева Т. К. Показатели гемодинамики по данным реографических исследований у здоровых детей грудного и раннего возраста. / Т. К. Конева, И. Н. Вульфсон // Педиатрия. - 1984. - № 5. — С. 16-20.
24. Кубасов Р.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы / Р. В. Кубасов, Ю. Е. Барачевский, В. В. Лупачев // Фундаментальные исследования. — 2014. - № 10(5). — С. 1010- 1014.
25. Кулаков В. И. Хирургическая коррекция врожденных пороков развития плода и новорожденного/ В. И. Кулаков // Журнал акушерства и женских болезней . - 2005. - специальный выпуск. - С.13-16.
26. Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России / В. И. Кулаков // Гинекология. — 2007. — Т.9, №1. — С.7-9.
27. Курочкін М. Ю. Профілактика ятрогенних ускладнень інфузійної терапії при критичних станах у дітей / М. Ю. Курочкін, О. В. Лятуринська, Ю. Ф. Курочкін // Вісник Вінницького державного медичного університету. —2002. —С.78–79.

28. Кушнарeва М. В. Клиническая и микробиологическая эффективность ванкомицина в комплексном лечении новорожденных детей с вентиляторассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками/ М. В. Кушнарeва, Г. А. Дементьева, А. Ю. Герасимов. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - № 2. – С. 71- 77.
29. Марков А. А. Пилоростеноз/ А. А. Марков, А. С. Марков, Т. О. Омурбеков// Медицинский научный и учебно-методический журнал. –2004. -№20. –С.22–25.
30. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме/ М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. - № 4. – С. 3- 14.
31. Мельникова Н. И. Оценка тяжести и методы коррекции нарушений у новорожденных детей с тяжелыми пороками развития.: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук. - Москва, 2007. – 25 с.
32. Мельникова Н. И. Алгоритм терапии новорожденных детей с пороками развития в ОРИТ в зависимости от причин и тяжести состояния / Н. И. Мельникова, Т. Л. Борисова, Т. Д. Венгерская [та ін.] //Анестезиология и реаниматология. – 2007. –№1. –С. 57–63.
33. Михельсон В. А. Детская анестезиология и реаниматология / В. А. Михельсон, В. А. Гребенников. – М.: - 2001.–480 с.
34. Михельсон В. А. Особенности анестезиологического обеспечения операций у новорожденных детей/ В. А. Михельсон, А. Д. Сепбаева, Ю. В. Жиркова// Матер. 4 Российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – М. – 2007.–С.38–40.
35. Москалев В. В. Сравнительная оценка применения инфузионных сред при гиповолемии у новорожденных / В. В. Москалев, В. Т. Долгих, А. П. Страх, В. Н. Лукач //Анестезиология и реаниматология.– 2005.–№1. –С.32-34.

36. Нетесин Е. С. Влияние инфузионной терапии на развитие отека головного мозга/ Е. С. Нетесин, И. Е. Голуб, С. М. Кузнецов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – С.48- 51.
37. Нечаев В. Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Практическая медицина, 2009.- С.127.
38. Овечкин А. М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение: Автореферат на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук. – Москва, 2000. – 32 с.
39. Овечкин А. М. Лечение и профилактика послеоперационной боли. Мировой опыт и перспективы/ А. М. Овечкин, А. Д. Гнездилов, Д. В. Морозов // Медицина неотложных состояний. – 2007. - № 6(13). – С.45- 49.
40. Овечкин А. М. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины// А. М. Овечкин, Т. Л. Романова // Рус. мед. журн. – 2006. - №12. – С.865-872.
41. Осипова Н. А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии/ Н. А. Осипова. // Анест. и реаниматол. – 1998. - №5. – С. 11-15.
42. Паршин Е. В. Особенности кислородного статуса у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при респираторном дистресс- синдроме/ Е. В. Паршин, Ю. С. Александрович, Л. А. Кушнерик. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2014. - № 1. – С. 25- 31.
43. Пат. на винахід №14662А. Спосіб контролю за інфузійною терапією / Курочкін М.Ю., Дмитряков В.О.: №14662А/1997.
44. Пат. на изобретение №2070328. Способ прогнозирования исхода токсико-септических заболеваний у детей/ Киреев С. С. Багмут Т. А., Курочкин М. Ю., Копылов С. М.: Заявка №4814469/14 от 16.04.90; Опубл. 10.12.96., Бюл.№34.
45. Пересторонина М. В. Проблемы оценки кислородного статуса у новорожденных с экстремально низкой массой тела/ М. В. Пересторонина, О.

- В. Корпачева, С. В. Пальянов. // Общая реаниматология. – 2012. - № 5. – С. 77-83.
46. Поллард Б. Дж. Руководство по клинической анестезиологии / Б. Дж. Поллард –М. : «МЕДпресс-информ». –2006. –С. 628–630.
47. Притуло Л.Ф. Клинико-anamнестические и микробиологические критерии диагностики септических осложнений у детей с гнойно-деструктивными заболеваниями / Л. Ф. Притуло // Здоровье ребенка.- 2012.- 8(43).- С.146-150.
48. Пушкарь Ю. Г. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии, его метрологические особенности/ Ю. Г. Пушкарь, В. М. Большов, Н. А. Елизарова [и др.] // Кардиология – 1977.- №7. – С.85–94.
49. Рамфелл Д. П. Регионарная анестезия / Д. П. Рамфелл, Д. М. Нил, К. М. Вискоуми. – М.: «МЕДпресс-информ». –2008.–272 с.
50. Решетников С. Г. Инфузионная терапия в периоперационном периоде (обзор литературы) / С. Г. Решетников, А. В. Бабаянц, Д. Н. Проценко [та ін.]// Медицина неотложных состояний. —2009. — № 5(24). — С. 34- 45.
51. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов - М.: Медицина, 1988.-288 с.
52. Свиридов С. В. Дегидратация и методы контроля за проводимой инфузионной терапией / С. В. Свиридов, Д. В. Николаев, Д. А. Гафоров. // «Consilium Medicum». Хирургия. – 2008. - №1. – С.54-57.
53. Сепбаева А. Д. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у новорожденных детей: Автореф. Дис. ...докт. мед. наук: спец.14.00.37 «Анестезиология и реаниматология»/ А. Д. Сепбаева –М, 2009. – 25 с.
54. Соловьев А. Е. Диагностика эндотоксикоза при инвагинации кишечника у детей/ А. Е. Соловьев, О. В. Никифоров, М. Ю. Курочкин // Актуальні питання мед., фармнауки та практики, Запоріжжя. – 2000.- №6.– С.252–256.

55. Степаненко С. М. Интенсивная терапия новорожденных детей с врожденными пороками развития: Дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология»/ С. М.Степаненко- Москва., 2002.- 278с.
56. Степаненко С. М. Пути снижения летальности у новорожденных с пороками развития / С. М. Степаненко, В. А. Михельсон, И. Д. Беляева [та ін.]// Анест. и реан. – 2002. – №1.–С. 58–61.
57. Титов В. Н. Эндогенные и экзогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В. Н. Титов. // Клин. лаб. диаг. – 2004. - № 4. – С. 3- 10.
58. Филаретова Л. П. Стресс в физиологических условиях / Л. П. Филаретова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. – № 9. –С. 924–935
59. Хоскин- Парр Л. Прием антибиотиков у детей до двух лет как причина развития бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний к 7,5 годам: дозозависимый эффект/ Л. Хоскин- Парр, Э. Тейхан, А. Блокер [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. - № 1. - С. 21- 31.
60. Черний В. И. Сбалансированная инфузионная терапия в периоперационном периоде. Методы жидкостной ресуспитации периоперационной кровопотери / В. И. Черний // Медицина неотложных состояний. - 2015. - №2 (65). - С.37-43
61. Шифрин Г. А. Методика системно-количественной оценки гомеостаза/ Г. А. Шифрин // Медицинская гомеостатика в анестезиологии и реаниматологии.: Тез.докл.- Запорожье .–1989.–С.133–138.
62. Alexander V. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis/ V. Alexander, V Northrup, M. Bizzarro // The Journal of Pediatrics.- Sept.- 2011.- P.392-397.
63. Alltgaert K. Systematic evaluation of pain in neonates: effect on the number of intravenous analgesics prescribed / K. Alltgaert, D. Tibboel, G. Naulaers [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2003. –Vol. 59.–P.87–90.

64. Alm B. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing / B. Alm, L. Erdes, P. Moolborg [et al.] // *Pediatrics*.- Apr.- 2008.- 121(4). – P.697-702.
65. Anand K. J. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: Effects on the stress response / K. J. Anand, W. G. Sippell, A. Aynsley – Green // *Lancet*. – 1987. –Vol. 1. –P.62–66.
66. Bailey A. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are and how did we get here/ A. Bailey, P. P. McNaul Peggy, E. Jeoste [et al.] // *Anesth Analg*. -2010.-Febr. – Vol. 110.- Issue 2.- P. 375-390.
67. Bajwa S. S. Use of Articaine in loco-regional anesthesia for day care surgical procedures / S. S Bajwa, R. Jindal // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* - 2012 - № 28. – P. 444- 445.
68. Bajwa S. S. A deeper understanding of anesthesiology practice: the biopsychosocial perspective / S.S. Bajwa, S. Kalra // *Saudi J Anaesth*. - 2014. - № 8. - P.4-5.
69. Bajwa S. S. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review / S. S. Bajwa, J. Kaur // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* . – 2013. -№ 29.- P.530-539.
70. Bajwa S. S. Caudal ropivacaine-clonidine: A better post-operative analgesic approach / S. S. Bajwa, J. Kaur, S. K. Bajwa [et al.] // *Indian J Anaesth*. - 2010. – № 54. – P. 226-230.
71. Bajwa S. S. Post-operative anesthesia rounds: Need of the hour. / S. S. Bajwa, M. M. Takrouri // *Anesth Essays Res*. - 2013. - № 7. – P. 291-293.
72. Balter A. Impact of intrapartum antibiotics on the care and evaluation of the neonate/ A. Balter, E. R. Zell, A. O'Brien [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*.- 2003.- № 22. - P.853-857.
73. Berde C. B. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia/ C. B. Berde, B. M. Lehn, J. D. Yee[et al.] // *J Pediatr*. - 1991. – V.118. – P.460-466.

74. Bhat R. Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life/ R. Bhat , G. Chari , A. Gulati [et al.] // *J Pediatr.* - 1990. – V.117. – P.477-481.
75. Blanco J. G. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver/ J. G. Blanco, P. L. Harrison, W. E. Evans [et al.]. // *Drug Metab Dispos.* – 2000. – V.28. – P.379-382.
76. Bosenberg A. T. Pro con debate: The use of regional vs systemic analgesia for neonatal surgery / A. T. Bosenberg, M. Johr, A. R. Wolf // *Paediatr Anaesth.* – 2011. -№ 21. - P. 1247–1258.
77. Bouwmeester N. J. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: A double –blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine / N. J. Bouwmeester, K. J. Anand, M. van Dijk [et al.] // *Br. J. Anaesth.* –2001.–Vol. 87.–P.390–399.
78. Bouwmeester N. J. Metabolic stress responses in postoperative children aged 0-3 years / N. J. Bouwmeester, W. Hop, D. Tibboel // *Paediatr Anaesth.* –2000. – Vol. 10. –P.690–691.
79. Buhre W. Perioperative management and monitoring in anaesthesia / W. Buhre, R. Rossaint // *The lancet.* – 2003.- Nov. – Vol. 362. – P. 1839-1846.
80. Bundgaard-Nielsen M. Flow-related techniques for preoperative goal-directed fluid optimization /M. Bundgaard-Nielsen , B. Ruhnau , N. H. Secher [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. –Vol. 98. –P.38–44.
81. Cohen G. Ventilatory response of the newborn infant to mild hypoxia / G. Cohen, G. Malcolm, D. Henderson-Smart // *Pediatr Pulmonol.* - 1997. – V.24. – P.163-172.
82. Corcoran T. Perioperative fluid management strategies in major surgery : a stratified metaanalysis / T. Corcoran, J. E. Rhodes, S. Clarke [et al.] // *Anesth Analg.*- 2012.-Mar.-114(3).- P.640-651.
83. Cote C. J. Is the —therapeutic orphan|| about to be adopted? / C. J. Cote, R. E. Kauffman, G. J. Troendle [et al.] // *Pediatrics.* - 1996. – V.98. – P.118-123.

84. Cotton M. C. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants / M. C. Cotton, S. Taylor, B. Stoll [et al.] // *Pediatrics*. - 2009. - № 1. - Vol.123. - P.58-66.
85. Chawla B. K. Profound systemic inflammatory response syndrome following non-emergent intestinal surgery in children / B. K. Chawla, D. H. Teitelbaum. // *J.Pediatr. Surg.* – 2013. – Sep. - № 48 (9). – P. 1936- 1940.
86. Chawla L. S. Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. / L. S. Chawla, C. Ince, D. Chappell // *BJA*. — 2014. — Vol. 113- № 5. — P. 748-755.
87. Dalens B. Comparison of the fascia iliaca compartment block with the 3-in-1 block in children / B. Dalens , G. Vanneuville, A. Tanguy // *Anesth Analg* . – 1989. – V.69. – P.705-713.
88. Datson N. A. Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the rat hippocampus/ N. A. Datson, J. M. Vanden Oever, O. B. Korobko [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. –Iss. 9. – P. 3261–3272.
89. Dellinger R. P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // *Crit. CareMed.* – 2008. – Vol. 36. –P. 1394 – 1396.
90. De Pinto M. Regional anesthesia for management of acute pain in the intensive care unit. / M. De Pinto, A. Dagal, B. O'Donnell // *Int J Crit Illn Inj Sci.*- 2015.- № 5(3). – P. 138-43.
91. Dilip Pawar. Common post-operative complications in children. / Dilip Pawar. // *Indian J Anaesth.* - 2012 . - № 56.- P. 496–501
92. Di Pede A. Comparison of regional vs. systemic analgesia for post-thoracotomy care in infants / A. Di Pede, F. Morini, M. Lombardi [et al.]. // *Paediatr. Anaesth.* – 2014. - № 24(6). – P. 569-573.

93. Dmytriiev D. V. Prophylaxis of postoperative hyperalgesia, based on morphological substantiation of the analgesia method / D. V. Dmytriiev, V. S. Konoplytski // *Klin. Khir.* – 2016. - № 3. – P. 39- 40
94. Dolin S. Effectiveness of acute postoperative pain management: evidence from published data / S. Dolin, J. Cashman, J. Bland [et al.]. // *Br. J. Anaesth.* – 2002. - № 89. – P.409- 423.
95. Eroglu Ahmet. Regional Anesthesia for Postoperative Pain Control. [Electronic resource.] / A. Eroglu, E. Erturk, A. Apan [et al.]. // *BioMed Res Int - Volume 2014 (2014)*, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/309606>
96. Ertmer C. Fluid therapy in patients with brain injury: what does physiology tell us? / C. Ertmer, H. Van Aken // *Critical. Care.* — 2014. — V. 18. — P. 119.
97. Esmail Z. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients / Z. Esmail, C. Montgomery, C. Courtrn, [et al.]. // *Paediatr. Anaesth.* - 1999. – V.9. – P.321-327.
98. Faa G. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate with particular emphasis on antibiotic therapy / G. Faa, C. Gergosa, D. Fanni [et al.]. // *J. Marern Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Oct.- P. 35- 43.
99. Faasse M. A. Perioperative effects of caudal and transversus abdominis plane (TAP) blocks for children undergoing urologic robot-assisted laparoscopic surgery. / M. A. Faasse, B. W. Lindgren, B. T. Frainey [etal.] // *J Pediatr Urol.* - 2015 . - №11 (3). – P.121-127.
100. Fahmey S. S. Early-onset sepsis in a neonatal intensive care unit in Beni Suef, Egypt : bacterial isolates and antibiotic resistance pattern / S. S. Fahmey // *Korean J. Pediatr.*-2013.-Aug.-56(8).-P.332-337.
101. Fahnenstich H. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants / H. Fahnenstich, J. Steffan, N. Kau [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – V.28. – P.836-839.
102. Fitzgerald M. The neurobiology of pain: developmental aspects /M. Fitzgerald, S. Beggs // *Neuroscientist.* - 2001. – V.7. – P. 246-257.

103. Franck L. S. Pain assessment in infants and children / L. S. Franck, C. S. Greenberg, B. Stevens // *Pediatr. Clin. North Am.* –2000. –Vol. 47. –P.487–522.
104. Fu E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery / E. Fu, R. Miguel, J. Scharf. // *Anesth. Analg.* – 1997. - № 84. – P. 1086-1090.
105. Garza J. J. Energy expenditure in ill premature neonates / J. J. Garza, S. B. Shew, T. H. Keshen [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* –2002. – Vol. 37. –P.289–293.
106. Gauntlett I. S. Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: effects of age / I. S. Gauntlett, D. M. Fisher, R. E. Hertzka [et al.] // *Anesthesiology.* - 1988. – V.69. – P.683-687.
107. Ghazal P. Early life response to infection / P. Ghazal, P. Dickinson, C. L. Smith // *Curr Opin Infect Dis.* 2013.- June 26(3). – P.213-231.
108. Giaufre E. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists / E. Giaufre, B. Dalens, A. Gombart // *Anesth. Analg.* - 1996. – V.83. – P.904-912.
109. Greeley W. J. Sufentanil pharmacokinetics in pediatric cardiovascular patients / W. J. Greeley, N. P. de Bruijn, D. P. Davis // *Anesth. Analg.* - 1987. – V.66. – P.1067-1072.
110. Grover R. F. Systemic oxygen transport / R. F. Grover, J. V. Weil // *Advances in experimental medicine and biology. Red cell metabolism and function.* –V.6. N.Y. Plenum. press. – 1970. –P.191–218.
111. Grunau R. E. Long-term consequences of pain in human neonates / R. E. Grunau // *Pain research and clinical management.* Amsterdam: Elsevier – 2000. – Vol . 10. –P. 55–76.
112. Guidet B. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 versus 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study / B. Guidet, O. Martinet, T. Boulain [et al.]// *Crit. Care.* — 2012. — № 16(6). —P. 464-469.

113. Halliwell B. Free Radicals in Biology and Medicine/ B. Halliwell, J. Gutteridge // —Oxford: Oxford University Press. – 2007.–704 p.
114. Henderson K. Continuous caudal anesthesia for inguinal hernia repair in former preterm infant / K. Henderson, N. F. Sethna, C. B. Berde // J. Clin. Anesth. - 1993. – V.5. – P.129-133.
115. Hersh Adam L. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States / Adam L. Hersh, Daniel J. Shapiro, Andrew T. Pavia [et al.] // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128.- P. 2-11
116. Hertzka R. E. Fentanylinduced ventilatory depression: effects of age/ R. E. Hertzka, I. S. Gauntlett, D. M. Fisher [et al.] // Anesthesiology. – 1989. - Vol.70. – P.213-8.
117. Hillis W. Area of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications/ W. Hillis // Am. J. Ther. – 2002. – Vol. 9. – P.259-269.
118. Jahr J. S. Intravenous acetaminophen / J. S. Jahr, V. K. Lee // Anesthesiol. Clin . – 2010. - № 28. – P. 619-645.
119. Jaksic T. Effective and efficient nutritional support for the injured child. / T. Jaksic // Surg. Clin. North. Am. – 2002.–Vol. 82. –P. 379–391 .
120. Jaksic T. Do critically ill surgical neonates have increased energy expenditure? / T. Jaksic, S. B. Shew, T. H. Keshen [et al.] // Pediatr. Surg. – 2001. –Vol. 36. –P.63-67.
121. Jeffrey S.Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals / S. Jeffrey, S. Gerber, J. G. Newland [et al.] //Pediatrics. –2010. – Vol.126. – P. 1067-1073.
122. Kamata M. Perioperative care of infants with pyloric stenosis. / M. Kamata, R. S. Cartabuke, J. D. Tobias // Paediatr. Anaesth. - 2015. - № 25(12).- P. 1193-1206.
123. Kangozhinova K. Culture proven newborn sepsis with a special emphasis on late onset sepsis caused by Enterobacteriaceae in a level III neonatal care unit in Astana, Kazakhstan/ K. Kangozhinova,B. Abentayeva, A. Repa [et al.] // Wien Klin. Wochensh. – 2013.-Oct.-125(19-20).- P.611-615.

124. Kart T. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review/ T. Kart, L. L. Christrup, M. Rasmussen // Paediatr. Anaesth. – 1997. – V.7. – P.5-11.
125. Keshen T. H. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on- and post-extracorporeal life support / T. H. Keshen, R. G. Miller, F. Jahoor [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1997.–Vol . 32. –P. 958-962.
126. Kettner S. C. —Does regional anaesthesia really improve outcome?||/ S. C. Kettner, H. Willschke, P. Marhofer // British Journal of Anaesthesia. -2011.- Vol. 107. - № 1. - P. 190–195.
127. Klimach V. J. Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants/ V. J. Klimach, R. W. Cooke // Dev. Med. Child Neurol .- 1988. – V.30. – P.208-214.
128. Klosovski S. Groupe d’etudes en neonatologie de la region Nord-Pas-de Calais / S. Klosovski, C. Morisot, P. Truffert [et al.] // Arch. Pediatr. –2003. – Vol. 10. – P. 766–771 .
129. Kohrs R. Ketamine: teaching an old drug new tricks / R. Kohrs, M. Direux. // Anesth. Analg. – 1998. - № 87. – P.1186-1193.
130. Koren G. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety/ G. Koren, W. Butt, H. Chinyanga [et al.]// J. Pediatr. - 1985. – V. 107. – P.963-967.
131. Krane E. J. Caudal morphine for postoperative analgesia in children: a comparison with caudal bupivacaine and intravenous morphine/ E. J. Krane, L. E. Jacobson , A. M. Lynn [et al.]. // Anesth Analg. - 1987. – V.66. – P.647-653.
132. Kubichek W. Impedance cardiography as noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular systems / W. Kubichek, R. Patterson, P. Witsoc //Ann. Acad. Ssci. – 1970.- № 2. - Vol. 170. – P. 724- 732.
133. Kulshrestha A. Management of acute postoperative pain in pediatric patients./ A. Kulshrestha, S. S. Bajwa // Anaesth Pain & Intensive Care. - 2014. - № 18(1). – P. 101-105.

134. Larsson B. A. Plasma concentrations of bupivacaine in neonates after continuous epidural infusion/ B. A. Larsson, P. A. Lonnqvist, G. L. Olsson // *Anesth. Analg.* – 1997. – V.84. – P.501-505.
135. Laulin J. The role of ketamine in preventing of fentanil- induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance/ J. Laulin, P. Maurette, J. Corcuff. // *Anesth. Analg.* – 2002.- № 94. – P. – 1263- 1269.
136. Lighthall G. K. Perioperative maintenance of tissue perfusion and cardiac output in cardiac surgery/ G. K. Lighthall, S. Singh // *Seminars in cardiothoracic and vascular anaesthesia.* – 2014. – Jun. – P. 117- 136.
137. Lonnée H. A. Anesthesia for repair of gastroschisis in thoracopagus twins: a case report / H. A. Lonnée, V. Chetty, V. Rawailiu // *Paediatr. Anaesth.* – 2007. – Vol. 17. –P. 278–280.
138. Lynn A. M. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants, and children after cardiac surgery/ A. M. Lynn, M. K. Nespeca, K. E. Opheim [et al.] // *Anesth. Analg.* - 1993. – V.77. – P. 695-701.
139. Maayan – Metzger A. Are the —good old|| antibiotics still appropriate for early- onset neonatal sepsis? / A. Maayan- Metzger, A. Barzilai, N. Keller // *Isr. Med. Assoc. J.*- Mar.-2009.-11(3).- P. 138-142.
140. Madan J. C. Gut microbial colonization in premature neonates predicts neonatal sepsis/ J. C. Madan, R. S. Salari, D. Saxena [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* -2012.-Nov.- 97(6). – P.456-462.
141. Mai V. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants/ V. Mai, R. M. Torrazza, M. Ukhanova [et al.] // *PLoS One.*- 2013.-Jan.- P.8-11.
142. Maitra S. Acute perioperative pain in neonates: an evidence- based review of neurophysiology and management / S. Maitra, D. Baidya. P. Khanna [et al.]. // *Acta Anaesthesiol Taiwan.* – 2014. – Mar. - №52(2). – P. 30-37.
143. Manzoni P. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units/ P. Manzoni, D. De Luca, M. Stronati [et al.] // *Am J Perinatol.*- 2013.- Feb.- P. 81-88.

144. Matava C. Early postoperative patient- controlled analgesia ratio predicts 24-hour morphine consumption and pain in children undergoing scoliosis surgery. / C. Matava, M. Crawford, C. Pehora [et al.]. // *J. Opioid Manag.* – 2014. -- № 10(1). – P. 39-45.
145. Mazoit J. X. Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants/ J. X. Mazoit, D. D. Denson, K. Samii // *Anesthesiology.* - 1988. – V.68. – P.387-391.
146. McConnell K. W. Organ failure avoidance and mitigation strategies in surgery / K. W. McConnell, C. M. Coopersmith. // *Surg. Clin. North Am.* – 2012. – Apr. - № 92 (2). – P. 307- 319.
147. McNicol E. D. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain / E. D. McNicol, M. C. Ferguson, S. Haroutounian [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – № 23 (5). – P. 225-228.
148. Menigaux C. Intraoperative small- dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy/ C. Menigaux, B. Guignard, D. Fletcher. // *Anesth. Analg.* – 2001. - № 93. – P. 606-612.
149. Mogilevkina I. Using the Nordic-Baltic Perinatal death classification to assess perinatal care in Ukraine / I. Mogilevkina, B. Bodker, A. Orda [et al.]. // *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology.* - 2002. - №100. – P. 152-157.
150. Monitto C. L. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age/ C. L. Monitto, R. S. Greenberg, S. Kost-Byerly [et al.]. // *Anesth. Analg.* - 2000. – V. 91. – P. 573-579.
151. Murat I. Perioperative fluid therapy in pediatrics/ I. Murat, M. C. Dubois // *Pediatric Anesthesia.* – 2008.- May. – V ol. 18. – P. 363- 370.
152. Murrell D. Continuous epidural analgesia in newborn infants undergoing major surgery/ D. Murrell, P. R. Gibson, R. C. Cohen // *J. Pediatr. Surg.* – 1993. – V.28. – P.548-552.

153. Myburgh J. A. Resuscitation fluids / J. A. Myburgh, M. G. Mythen // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 1243-1251.
154. Nisanevich V. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery/ V. Nisarevich, I. Felsenstein, G. Almogy [et al.]. // *Anesthesiology.* – 2005.- Jul. – Vol. 103. – P. 25- 32.
155. Olkkola K. T. The pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children/ K. T. Olkkola, E. L. Maunuksela // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1991. – V.31. – P.182-184.
156. Olkkola K. T. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children/ K. T. Olkkola, E. L. Maunuksela, R. Korpela [et al.]. // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1988. – V.44. – P.128-36.
157. Pattavit N. Effect of intravenous fentanyl given prior to the end of surgery on emergence agitation in pediatric patients/ N. Pattavit, M. Oofuwong, S. Klaina [et al.]. // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2013. - № 96(12). – P. 156- 162.
158. Pattersson P. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration/ P. Pattersson, A. Owai, J. Jakobsson [et al.]. // *Acta Anaesth. Scand.* – 2004. - № 52(1). – P.867-870.
159. Paut O. Recent developments in the perioperative fluid management for the paediatric patient/ O. Paut, F. Lacroix // *Cur. Opin. Anesth.* - 2006.- Jun.- Vol. 19. – P.268- 277.
160. Peng Z. Y. Perioperative fluids: a clear road ahead/ Z. Y. Peng, J. A. Kellum // *Curr. Opin. Crit. Care.*- 2013.- Aug.- 19(4).- P.353-358.
161. Perner A. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis /A. Perner, N. Haase, A. B. Guttormsen [et al] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — V. 367. - № 2. — P. 124-134
162. Pestieau S. Prolonged perioperative infusion of low- dose ketamine does not alter opioid use after pediatric scoliosis surgery/ S. Pestieau, J. Finkel, M. Junqueira [et al.]. // *Paediatr. Anaesth.* – 2014. - № 24(6). – P. 582-590.

163. Pinsky M. R. Clinical trials without concept foundation may produce flawed results for the management of fluid therapy in the critically ill / M. R. Pinsky // *BJA*. -2014. - V. 113. - № 5. - P. 737- 739.
164. Raghavan M. Anesthetic management of gastrochisis-a review of our practice over the past 5 years / M. Raghavan, J. Montgomerie // *Paediatr. Anaesth.* –2008. – Vol. 18.–P.1055–1059.
165. Rangunathan K. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. / Rangunathan K., Murray P. T., Beattie W. S. // *BJA*. - 2014. -Vol. 113. - № 5. - P. 772-783.
166. Rahn H. Ventilation, perfusion and gas exchange the Va/Q concept / H.Rahn, L.E. Farni // *Handbook of Physiology. Sec. 3. Respiration - V.1.*- Washington. – 1964. - P.735- 766.
167. Rashed A. N. Evaluation of the current practice of delivering intravenous opioids infusions in a UK paediatric hospital / A. N. Rashed, S. Tomlin // *Arch Dis Child*. – 2016. – Sep. 101(9). – P. 1134-1138
168. Rickard C.M. Intravascular administration sets are accurate and inappropriate condition after 7 days of continuous use: an invitro study / C. M. Rickard, S. C. Wallis, M. Courtney [et.al] // *J. Adv. Nurs.* - 2002. -Vol. 37. - № 4. - P. 330- 337.
169. Saarenmaa E. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial/ E. Saarenmaa, P. Huttunen, J. Leppaluoto [et al.] // *J. Pediatr.* - 1999. – V.134. – P.144-50.
170. Santeiro M. L. Pharmacokinetics of continuous infusion fentanyl in newborns. / M. L. Santeiro, J. Christie, C. Stromquist [et al.] // *Perinatol.* – 1997. – V.17. – P. 135-139.
171. Sethna N. F. Incidence of epidural catheter-associated infections after continuous epidural analgesia in children. / N. F. Sethna, D. Clendenin, U. Athiraman [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. - Vol. 113. - № 1. – P. 224–232.
172. Sethi Navdeep. Pediatric epidurals / Sethi Navdeep, Chaturvedi Ravindra // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* - 2012. - № 28 (1). – P. 4–5.

173. Sezen G. The assessment of bupivacaine- tramadol and levobupivacaine- tramadol combinations for preemptive caudal anaesthesia in children: a randomized, double- blind, prospective study / G. Sezen, Y. Demiraran, I. Karagoz [et al.]. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. - № 15. – P. 1391- 1396.
174. Shafer S. L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection / S. L. Shafer, J. R. Varvel // *Anesthesiology.* - 1991. – V.74. – P. 53-63.
175. Shew S. B. The metabolic needs of critically ill children and neonates / S. B. Shew, T. Jaksic // *Semin. Pediatr. Surg.* – 1999. –Vol. 8. –P.131–139.
176. Shew S.B. Validation of a bicarbonate tracer technique to measure neonatal energy expenditure / S.B. Shew, P.R. Beckett, T.H. Keshen [et al.] // *Pediatr. Res.*- 2000. –Vol.47. –P.787–791.
177. Srivastava S. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. / S. Srivastava, N. Shetty // *Journal of Hospital Infection.* – 2007. – Apr. – Vol. 65. – P. 292 – 306.
178. Stevens M. F. Skin temperature during regional anesthesia of the lower extremity / M. F. Stevens, R. Werdehausen, H. Hermanns [et al.] // *Anesth. Analg.* –2006. –Vol. 102. –P.1247–1252.
179. Stewart C. J. Bacterial and fungal viability in the preterm gut : NEC and sepsis / C. J. Stewart, A. Nelson, D. Scribbins [et al.] // *Arch. Dis. Fetal Neonatal Ed.*- Jul.- 2013.-98(4).- P. 298-303.
180. Strunden M. S. Perioperative fluid and volume management : physiological basis, tools and strategies. / M. C. Strunden, K. Heckel, A. E. Goetz [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2011.- Mar.- 21;1(1).
181. Subliburk J. The gut in inflammatory response syndrome and sepsis. Enzyme systems fighting multiple organ failure/ J. Subliburk, K. Helmer, G. Moore. [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2008.- № 40(2). – P.184-189.
182. Tamura T. Postoperative pain managements in children / T. Tamura. // *Masui.* – 2013. - № 63(9). – P. 1080-1087.

183. Thabata Koester Weber. Gastrointestinal Microbiota and Some Children Diseases: A Review/ Thabata Koester Weber, I. Polanco // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – P.12.
184. Tripathi P. L - arginine attenuates oxidative stress condition during cardiomyopathy / P. Tripathi, S.Pandey// *Indian J. Biochem. Biophys.*– 2013. – Vol. 50. – Iss. 2. – P. 99–104.
185. Tyler D. C. Oxygen saturation in children in the postoperative period. / D. C. Tyler, M. Woodham, J. Stocks [et al.]// *Anesth. Analg.* - 1995. – V.80. – P.14-19.
186. Visoiu M. Paediatric regional anaesthesia: a current perspective / M. Visoiu // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2015 . - № 28(5). – P. 577-582.
187. Walker S. M. Pain after surgery in children: clinical recommendations./ S. M. Walker // *Cur.r Opin. Anaesthesiol.* – 2015. - №28(5). – P. 570-576.
188. Warfield C. Acute pain management. Programs in U. S. hospitals and experiences and attitudes among U. S. adults / C. Warfield, C. Kahn. // *Anesthesiology*. – 1995. – Nov. – P.190-194.
189. Way C. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. / C. Way, R. Dhamrait, A. Wade [et al.]. // *Br. J. Anesth.* – 2006.- № 97. – P. 371- 379.
190. Whitby E. H. Low field strength magnetic resonance imaging of the neonatal brain. / E.H. Whitby, M.N. Paley, M.F. Smith [et al.]. // *Archives of Disease in Childhood (Fetal and Neonatal)*. – 2003. - №88 (3). – P.203-208.
191. Wolf A. Pain relief for infants undergoing abdominal surgery: comparison of infusions of i.v. morphine and extradural bupivacaine/ A. Wolf, D. Hughes // *Br. J. Anaesth.* - 1993. – V. 70. - P.10-16.
192. Yadav P. S. Early feeding in pediatric patients following stoma closure in a resource limited environment./ P. S. Yadav, S. R. Choudhury, J. K. Grover [et al.]// *J. Pediatr. Surg.* - 2013. - №48 (5).- P. 977-982.
193. Zaidi A. K. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. / A. K. Zaidi, W. C. Huskins, D. Thaver [et al.]// *The lancet*.- Mar.- Apr.- 2005.- P.1175-1188.