**Денисенко Анатолій Іванович**
канд. мед. наук, старший науковий співробітник наукового відділу
малоінвазивної хірургії, заслужений лікар України
*Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна*

# ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА ПЕРИОПЕРАЦІЙНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ВТОРИННИМ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

Вторинний гиперпаратиреоз (ВГПТ) вражає більшість пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) у третій та вище стадії з проявами хронічної ниркової недостатності (ХНН), яким проводиться гемодіаліз. Більшість із них мають тяжкі порушення метаболізму, метаболічний ацидоз та цілий спектр порушень, пов'язаних з гіперпаратиреозом, та потребують паратиреоїдного хірургічного втручання (ПТХВ). Більшість з тих пацієнтів, кому проводять ПТХВ, знаходяться на програмному гемодіалізі [1]. Це, ймовірно, відображає підвищену тяжкість ВГПТ, особливо, на пізніх стадіях ХХН. Крім того, зустрічаються роботи, де вказується, що у пацієнтів з ХНН, які знаходяться на тривалому (понад 50 місяців) лікуванні програмним гемодіалізом, відзначається пригнічення функції надниркових залоз, порушення метаболізму, наявність метаболічного ацидозу, що потребує відповідної корекції та посилення інтенсивності проведення гемодіалізу. [2-3]. Основним напрямком хірургічного лікування ВГПТ є усунення гиперпаратиреоза шляхом проведення резекції такого обсягу паращитоподібної залози, яка забезпечить досягнення цільового рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), при цьому, знизить ризик рецидиву захворювання, не допустивши розвитку гіпопаратиреозу [3]. Тому, безпека проведення ПТХВ набуває особливої ваги. І в цьому сенсі, термінальна стадія ХНН ставить серйозний виклик анестезіологу, при анестезіологічному забезпеченні та інтенсивній терапії у хворих з ВГПТ.

**Мета дослідження.** Оцінити можливості корекції метаболізму у хворих вторинним гиперпаратиреозом при ПТХВ, в залежності від рівня кортизолу крові.

**Матеріали і методи.** Обстежено 133 пацієнти з проявами вторинного гіперпаратиреозу тяжкого ступеня, обумовленого термінальною стадією ХНН внаслідок ХХН, яким проводилися ПТХВ. Чоловіків було 69 (51,9%), жінок – 64 (48,1%). Тяжкість стану ASA III - IV. Вік хворих 21-75 років. Дослідження було проспективним та не рандомізованим. Серед причин ХХН, вади нирок були у 12 пацієнтів (9%), полікістоз нирок - у 16 (12%), гломерулонефрит - у 59 (44,4%), пієлонефрит - у 46 (34,6%). ПТГ крові у пацієнті 800 - 6000 пг/мл, креатинін – 770 - 1540 мкмоль/л. У групу дослідження не включали пацієнтів з тяжкою цереброваскулярною патологією, які мали органічну неврологічну симптоматику, дилатаційною кардіоміопатією та ішемічною хворобою серця з фракцією викиду серця менше 35%. У всіх пацієнтів, у ході доопераційного обстеження, визначався рівень кортизолу крові електрохемілюмінесцентним методом на апараті Cobas 6000 Roche Diagnostics (Швейцарія). Першу групу (I, 72) склали пацієнти, які до операції мали референтні значення ранкового рівня кортизолу крові - 171,03 і вище (173–374) нмоль/л. Другу (II, 61) – з рівнем кортизолу нижче цієї межі - 91,5 -168 нмоль/л. Оперативні втручання були проведені під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрана та наркотичного анальгетика фентаніла в умовах

низько-поточної штучної вентиляції легень, згідно «Міжнародним стандартам безпечної анестезіологічної практики» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists, 2010). Показники центральної гемодинаміки визначалися способом, що ґрунтується на формулі Starr у модифікації І. Б. Заболотських зі співавторами (патент № 2186520 (РФ) A61B5/029, 2002), який є високоточним та дозволяє отримувати дані, максимально наближені до дійсних, в режимі реального часу. Одночасно проводився розроблений та впроваджений у нашій клініці персоніфікований енергомоніторингу, з використанням непрямої калориметрії, шляхом визначенням рівня індексу поточного метаболізму (Metabolic Rate Index, MRI, кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$), базального метаболізму (*Basal Metabolic Rate Index*, BMRI, кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$), цільового метаболізму (Target Metabolic Rate Index, TMRI, кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$) та тяжкості порушення метаболізму (Metabolic Disordes, MD, %) [25-26]. Розрахунки енергомоніторингу представлені нижче, згідно формул 1-10.

$$MRI = 0{,}863 \times Ve \times \frac{PeCO2}{PaCO2} \times \frac{FiO2-FeO2}{100} \times (1{,}157 \times RQ + 4{,}037) / S \qquad (1)$$

*де, 0,863 – коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи BTPS (Jeretin N. et al., 1971); S – площа тіла (м$^2$), яка розраховується по формулі Mosteller R. D. (1987р.) $S = 0{,}0167 \times m^{0,5} \times h^{0,5}$, або у вигляді*

$$S = \frac{\sqrt{m \times h}}{60}, \qquad (2)$$

*де m – маса тіла (кг), h – зріст пацієнта (см).*

$V_E$ - вентиляція легень (мл×хв$^{-1}$); $PeCO_2$, $PaCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу, відповідно, в газовій суміші в кінці видиху та артеріальній крові (мм рт.ст.); $FiO_2$ і $FeO_2$ – фракції кисню, який вдихається та видихається (%); 1,157×RQ+4,037 – енергетичний (калорійний) еквівалент кисню (Energy Equivalent of Oxygen, $EEO_2$, кал×мл$^{-1}$), тобто, та кількість енергії, яка звільняється при повному безбілковому окисленні (вуглеводів та жирів) до вуглекислого газу і води, на кожен мл спожитого, при цьому, кисню (кал×мл$^{-1}$). $EEO_2$ визначається згідно формули моделі енергомоніторингу, яка була розроблена нами шляхом обробки даних, отриманих з розрахунків біохімічних формул окислення вуглеводів та жирів, у залежності від співвідношення їх у суміші та використання однофакторного лінійного регресійного аналізу зв'язку $EEO_2$ і респіраторного коефіцієнту (Respiratory Quotient, RQ) [25]. RQ - співвідношення між кількістю вуглекислого газу, що виділився в процесі окислення ($VeCO_2$) та кількістю спожитого кисню ($VO_2$), що умовно можна розглядати як коефіцієнт корисної дії «енергетичної машини» організму пацієнта.

Розрахунок індексу базального метаболізму представлено модифікованою нами формулою Міффліна - Сан Джеора [25]:

$$BMRI\ (\text{чоловіка}) = 0{,}694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6{,}25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік(роки)} + 5] / S \qquad (3)$$

$$BMRI\ (\text{жінки}) = 0{,}694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6{,}25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік(роки)} - 161] / S \qquad (3)$$

Крім того, методика персоніфікованого періопераційного енергомоніторингу була доповнена нами визначенням рівня цільового метаболізму та ступені порушень метаболізму.

Обґрунтування визначення цільового метаболізму полягає в наступному. Виходячи з основного концептуального принципу непрямої калориметрії, а саме розрахунку метаболізму через визначення споживання кисню з урахуванням його енергетичного еквіваленту, цільовий метаболізм представляє собою рівень метаболізму, який відповідає оптимальному рівню споживання кисню, а тому вважається ідеальними у даний конкретний момент часу. Для цього, спочатку визначається можлива кількість екстракції кисню із артеріальної крові пацієнта (мл×л$^{-1}$), при відповідній ступені її спроможності до дисоціації оксигемоглобіну, пов'язаної з положенням кривої дисоціації гемоглобіну, коли

б парціальній тиск змішаної венозної крові пацієнта ($PvO_2$) був нормальним (37,5 мм рт.ст.). Для цього використовується формула математичної моделі ефекту Веріго-Бора кривої дисоціації оксигемоглобіну, згідно якої насичення крові киснем ($SO_2$, %) визначається по даним парціального тиску кисню $PO_2$, концентрації іонів водню (pH) та бікарбонату ($HCO_3$). Наразі, ця формула широко використовується у сучасних газових аналізаторах крові для розрахунків похідних значень.

$$SO_2=100\times(X^3+(150\times X))/(X^3+(150\times X)+23400), \quad (4)$$

$$\text{де } X = PO_2 \times 10^{(0,48\times(pH-7,4)-0,0013\times(HCO3-25))} \quad (5)$$

*де: pH – негативний логарифм концентрації іонів водню (одиниці);*
*HCO3 – концентрація бікарбонату крові (ммоль×л$^{-1}$);*

Підставляючи замість $PO_2$, його значення 37,5 мм рт.ст., формула визначення насичення змішаної венозної крові $SvO_{2(37,5)}$ при досягненні парціального тиску її нормального значення 37,5 мм рт.ст. має вигляд:

$$SvO_{2(37,5)} = 100 \times (X^3 + (150\times X) / [(X^3 + (150\times X) + 23400], \quad (6)$$

$$\text{де } X = 37,5 \times 10^{(0,48\times(pH-7,4)-0,0013\times(HCO3-25))} \quad (7)$$

Тоді кількість кисню, яка може бути екстрагована з літру артеріальної крові пацієнта ($avO_{2(37,5)}$, мл×л$^{-1}$), при відповідній ступені її спроможності до дисоціації оксигемоглобіну, при нормальному значенні парціального тиску змішаної венозної крові, рівному 37,5 мм рт.ст., буде:

$$avO_{2(37,5)} = [1,34 \times Hb \times(SaO_2/100)] - [1,34 \times Hb \times( SvO_{2(37,5)}/100)] \quad (8)$$

Враховуючи, що оптимальне значення споживання кисню з літру крові здорової людини складає 2,3 mmol/L (51,5 мл/л), то частку від ділення 51,5/ $avO_{2(37,5)}$ можна розглядати як ступінь відмінності не тільки екстракції та споживання кисню, але й рівня метаболізму від свого цільового значення в конкретний момент часу, з урахуванням кисневого стану. Свого часу, Ole et Mads Siggaard-Andersen зі співавт. (1990-1995) назвали це співвідношення коефіцієнтом компенсації кисню (Oxygen Compensation Factor, Qx), який відображав ступінь порушення екстракції кисню з артеріальної крові. У зв'язку з вище сказаним, слушно назвати його коефіцієнтом компенсації метаболізму (Metabolic Compensation Factor, MCF).

Тоді, цільовий рівень метаболізму розраховується наступним чином:

$$TMRI = MRI\times 51,5/avO_{2(37,5)}, \quad (9)$$

Якщо градієнт 51,5/$avO_{2(37,5)}$ більше одиниці (за рахунок низького значення $avO_{2(37,5)}$), то у стільки разів (теоретично) треба прагнути підвищити метаболізм, щоб максимально наблизитися до цільового і, на оборот, якщо цей градієнт менше одиниці (внаслідок зростання $avO_{2(37,5)}$), то відповідно, є прояви гіперметаболізму, і його треба прагнути знизити, максимально наближаючись до ідеального (цільового), відповідно, приближаючи MCF до одиниці. Цільовий метаболізм відображає «ідеальний» метаболізм при оптимальних показниках кисневого режиму, а коефіцієнт компенсації метаболізму вказує на ступінь енергодефіциту, або перевищення рівня метаболізму, необхідного в даний конкретний момент часу. Щодо безпечних (оптимальних) значень метаболізму, то тут слід сказати наступне. При гіпометаболізмі, зростання MRI у напрямку TMR, свідчить про позитивну динаміку, внаслідок зростання $avO_{2(37,5)}$ до ідеального значення 51,5 мл/л. Але, слід розуміти, що TMRI, при цьому, буде знижуватися синхронно зі зростанням $avO_{2(37,5)}$ та зниженням MCF, який буде наближатися до одиниці. В ідеалі, максимальне зближення MRI з TMRI а, відповідно, наближення MCF до одиниці, свідчить про оптимальний метаболізм

та максимальну збалансованість кисневого стану. Нами запропонована формула розрахунку порушень метаболізму (Metabolic Disordes, MD, %), яка ґрунтується на відхиленні поточного метаболізму від його цільового значення, виражена в процентах.

$$MD = \frac{TMRI - MRI}{TMRI} \times 100\% \quad (10)$$

Позитивні значення MD свідчать про гіпометаболізм, негативні – про гіперметаболізм. Спосіб енергомоніторингу реалізований у вигляді комп'ютерної програми на спеціальному пристрої під Android 5. Крім показників енергомоніторингу, в обох групах визначалися показники гемодинаміки та кисневого режиму.

У групі I, інтенсивна періопераційна терапія була стандартною та спрямованою на підтримку і корекцію основних показників життєво важливих функцій, згідно з «Міжнародними стандартами безпечної анестезіологічної практики» WFSA 2010р. Група II відрізнялась ще й тим, що крім стандартної періопераційної терапії, з початку операції і до моменту видалення паращитоподібних залоз, хворі отримували в/в крапельно 125-250 мг преднізолону (солу-медролу) під контролем індексів поточного та цільового метаболізму з наступним визначенням і оцінкою рівня метаболічних порушень. У випадках зниження MRI та росту TMRI відносно вихідних значень, вводився в/в преднізолон (250-500мг). При MRI близьких до базального рівня та нижче, додатково вводився в/в гідрокортизон (солу-кортеф) 125-250 мг. Основним напрямком періопераційної інтенсивної терапії в групі II, була корекція метаболізму за рахунок оптимізації показників вентиляції, газообміну, гемодинаміки, кислотно-лужного стану крові та використання глюкокортикостероїдів, з урахуванням динаміки змін метаболізму та тяжкості їх порушень. Підґрунтям відповідної корекції метаболізму в обох групах була підтримка нормального кисневого стану, нормоволемії, нормокардії, та оптимальних значень кислотно-лужного стану. Етапи дослідження: вихідні дані (1-й етап), індукція в наркоз (2-й), мобілізація паращитоподібних залоз (3-й), видалення їх (4-й), ушивання післяопераційної рани (5-й), кінець операції (6-й), пробудження та транспортування в палату (7-й етап). Тривалість загального знеболення 1 - 2 години. В післяопераційному періоді, оцінювалась у хвилинах швидкість пробудження: початок спонтанного відкриття очей, відновлення свідомості, екстубації трахеї та готовність до переведення у палату, при 10 балах за шкалою післяопераційного відновлення Aldrete (1970). Оцінку післяопераційного знеболювання проводили за візуально-аналоговою шкалою оцінки болю Huskisson (1974) відразу після пробудження (1 етап), через 3 години (2 етап), 6 (3 етап), 12 (4 етап) та 24 години (5 етап). Крім того, визначалися показники кислотно-лужного стану та концентрація іонізованого кальцію у венозної крові перед операцією та через 24 години. Отримані результати проаналізовано за допомогою методів варіаційної статистики з використанням параметричних методів (пакет прогарам STATISTICA v.64 (ліцензійний № 12334567). Використовуючи вказаний програмний пакет, отримані кількісні параметри перевірили та підтвердили їх відповідність закону нормального розподілу Гауса за критерієм Шапіро-Уілка. Маючи нормальний розподіл значень параметрів, визначали середнє арифметичне значення (M) і його стандартну похибку (m). Оцінювали значущість відмінностей показників за допомогою критеріїв Стьюдента (t). Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості (p) становив <0,05.

**Результати та обговорення.** Вихідне значення MRI в групі I було 681±13 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що на 17,2% перевищувало BMRI (p<0,05). При цьому, TMRI складав 786±12 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, MD - 13,4±2,3%, що розцінено як помірне порушення метаболізму. Цьому відповідали близькі до референтних значень споживання та доставка кисню на тлі відсутності гемодинамічних порушень. На момент індукції та мобілізації паращитоподібних залоз спостерігалось подальше помірне зниження рівня метаболізму. Так, на етапі мобілізації залоз, MRI мав значення 638±11 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що було на 6,3%

нижче вихідного значення ($p<0,05$). При цьому порушення метаболізму складало 10,4±2,2%. На момент видалення прищитоподібних залоз, спостерігалось повне відновлення вихідного рівня метаболізму (681±12 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$), який перевищував попередній етап на 6,7% ($p<0,05$) з порушенням метаболізму в 6,2±1,4%. На етапі ушивання рани спостерігалось подальше зростання поточного метаболізму, який набув значення 718±12 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що на 5,4% перевищувало попередній етап ($p<0,05$), при 5,1±1,1% порушення метаболізму. На кінець оперативного втручання та пробудження, поточний метаболізм мав значення, відповідно, 676±13 і 675±12 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що значуще не відрізнялось від вихідних значень ($p < 0,05$). Рівні порушень метаболізму, при цьому, були мінімальні – 2,4±0,2% і 2,2±0,1%. Слід сказати, що протягом всього дослідження, значущих порушень кисневого стану та гемодинаміки не відмічалося. В цілому, це були стабільні пацієнти, яким було достатньо виконання протоколу періопераційної інтенсивної терапії та які не потребували подальшої корекції вітальних функцій та метаболізму. Вихідний показник метаболізму у групі II, був досить низьким та складав 618±13 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що перевищував базальний рівень всього на 40 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (6,9%) та був на 63 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (9,3%) нижчим, ніж у групі I $p<0,05$), при цільовому його значенні 1363±12 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$. А тому і вихідний показник тяжкості порушень метаболізму був достатньо високим та складав 54,7±3,3%, що свідчило про значний енергокисневий дефіцит пацієнтів та виражені порушення метаболізму на початку оперативного втручання, порівняно з групою I, де відповідні порушення були значно нижчі - 13,4±2,3% ($p<0,05$). Це пояснюється більш низьким споживанням кисню, порівняно з групою I, внаслідок нижчої доставки кисню, обумовленої нижчим серцевим викидом. Так, серцевий індекс в групі II мав значення 2,1±0,1 л×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що було нижче на 1,1 л×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, ніж в групі I, (34,4%) ($p<0,05$). При цьому, відмічається значуще високий рівень коефіцієнта екстракції кисню ($O_2ER$) 32,9±0,3%, порівняно з групою I ($p<0,05$), при референтному значенні 27%, що свідчило про високу компенсаторну напруженість кисневого режиму, яка зберігалась до моменту ушивання рани. Ймовірно, ці зміни гемодинаміки, кисневого режиму та метаболізму були пов’язані з проявами функціональної надниркової недостатності, які потребували використання глюкокортикоїдів. На етапах індукції та мобілізації прищитоподібних залоз, поточний метаболізм значуще не змінювався, при достатньо високому напруженні кисневого режиму, про що свідчать високі цифри екстракції кисню з артеріальної крові. З моменту видалення паращитоподібних залоз, до пробудження пацієнтів, відмічалось поступове зростання поточного метаболізму. Так, на момент видалення залоз, MRI мав значення 672±13 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що перевищувало вихідне значення на 54 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (8,7%) та на 46 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (7,4%) попередній етап ($p<0,05$). При цьому, цільовий метаболізм знизився до 1167±11 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що, на фоні росту поточного метаболізму, призвело до зниження рівня порушення метаболізму до 42,4%, що на 12,3% було менше вихідного значення. Це супроводжувалось стійким зростанням доставки та споживання кисню, які були більше вихідних значень, відповідно, на 9,6% та 15,5% ($p<0,05$). На етапі ушивання рани, метаболізм ще зріс на 63 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (9,4%), порівняно з попереднім значенням та на 117 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (18,9%), порівняно вихідним і мав значення 735 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що на 157 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$ (27,2%) перевищувало базальний рівень ($p<0,05$). При цьому, спостерігалось подальше зниження цільового метаболізму, яке набуло значення 1109 кал×хв$^{-1}$×м$^{-2}$, що відповідало рівню порушення метаболізму 33,7% та продовжувало знижуватися далі, маючи значення, на момент закінчення операції 14,2±3,1% та під час пробудження та переводу в палату - 8,8±3,4%. Показники кислотно-лужного стану, концентрація іонізованого кальцію у венозній крові, швидкість пробудження та рівень післяопераційного знеболення в обох групах не відрізнялися. Аналізуючи позитивну динаміку змін метаболізму та кисневого режиму, на всіх етапах дослідження групи II, слід сказати, що вони були обумовлені поліпшенням показників гемодинаміки, а, відповідно, і

доставки кисню, ймовірно, пов'язаних з дією глюкокортикоїдів у пацієнтів групи II, які мали функціональні порушення наднирників.

**Висновки.**

1. У 45,9% хворих з ВГПТ та термінальною стадією ХХН, діагностовано глюкокортикоїдну недостатність та низький рівень метаболізму, що може призвести до необоротних змін у органах чи системі життєзабезпечення, підвищити ризики періопераційних ускладнень та летального наслідку при ПТХВ.

2. Необхідний обов'язковий доопераційний контроль рівня кортизолу крові у пацієнтів з ВГПТ на тлі термінальної стадії ХХН, яким плануються ПТХВ, з метою диференційного підходу до лікування та визначення дози внутрішньовенних форм глюкокортикоїдів.

3. Визначення цільового, поточного та базального метаболізму, під час періопераційного енергомоніторингу, дозволяє своєчасно збільшувати дозу кортикостероїдів для корекції порушень метаболізму, оцінювати ефективність проведення періопераційної інтенсивної терапії.

**Список використаних джерел:**

1. Kim S. M., Long J., Montez-Rath M. E., Leonard M. B., Norton J. A., Chertow G. M. (2016). Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States. Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 11, 1260–1267. https://doi.org/10.2215%2FCJN.10370915.
2. Ямпольський А. Ф., Еремеева Л. Ф., Шуляк (1999) Л. И. Концентрация кортизола и уровень артериального давления у больных с терминальной почечной недостаточностью на хроническом гемодиализе. Нефрология, 3(3), 53–56. ISSN 1561-6274.
3. Gabrielle K. Steinl and Jennifer H. Kuo. (2021). Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. Kidney Int. Rep., Feb, 6(2), 254–264. https://doi.org/ 10.1016/j.ekir.2020. 11.023.