

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕЛЕГАНЬ ВЛАДИСЛАВ ОЛЕГОВИЧ

УДК 616-089.5-053.9

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ
У ХВОРИХ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ**

222 – Медицина
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

 В. О. Телегань

Науковий керівник:

Тарасенко Костянтин Володимирович,
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Телегань В. О. Оптимізація тактики післяопераційного знеболення у хворих похилого і старечого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2025.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку шляхом оптимізації його тактики на підставі визначення клініко-епідеміологічних, клініко-психофізіологічних, вікових нейрофізіологічних особливостей, ноцицептивних характеристик, факторів ризику та прогнозування персистенції післяопераційного болю.

Актуальність обраної наукової проблематики визначається недостатністю інформації про стратегії лікування післяопераційного болю та особливості організації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку. Аналіз літературних джерел свідчить, що до післяопераційного знеболення осіб похилого та старечого віку висуваються певні вимоги щодо застосування знеболювальних засобів, дія яких спрямована на максимально ефективну боротьбу з больовим синдромом при мінімально можливих негативних клінічних ефектах. До цієї категорії пацієнтів має застосовуватися багатокomпонентний підхід до лікування болю. Однак вибір препарату, дозування, шляхи введення та тривалість терапії мають бути індивідуалізовані з урахуванням персоніфікованого підходу. Тож дане дослідження є актуальними, а отримані результати послугують підґрунтям для практичної лікарської діяльності щодо ефективного використання лікарських препаратів чи їх комбінацій, а також нефармакологічних засобів у післяопераційному знеболенні, персоніфікації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку з урахуванням вікових нейрофізіологічних особливостей.

Проаналізувавши механізми фізіології болю, відомі стратегії знеболення, можливість ускладнення хронічним болем, іншими соматичними захворюваннями у осіб похилого та старечого віку, встановлено, що задекларована проблема є досить відкритою і вимагає пошуку способів підвищення ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку та персоніфікованих методів знеболення.

На основі з вищевикладеного доцільним є наукове обґрунтування підвищення ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку шляхом оптимізації його тактики на підставі визначення клініко-епідеміологічних, клініко-психофізіологічних, вікових нейрофізіологічних особливостей, ноцицептивних характеристик, факторів ризику та прогнозування персистенції післяопераційного болю.

Для вирішення поставлених завдань у дослідження було включено 201 пацієнта, що перебували у післяопераційному періоді: 82 особи похилого віку (група 1), 21 особу старечого віку (група 2), 98 осіб молодого і середнього віку (контрольна група, КГ). Поділ пацієнтів за групами здійснено відповідно до вікової класифікації ВООЗ.

Усі пацієнти отримували лікування згідно з діючими протоколами лікування та сучасними клінічними настановами відповідно до основного захворювання. Знеболення проводили згідно з протоколом відповідно до обраного типу анестезії.

Усі пацієнти похилого та старечого віку обох дослідних груп були порівну розподілені :

група 1а (n = 51) – пацієнти, що отримували мелатонін у складі комплексного післяопераційного знеболення;

група 1б (n = 52) – пацієнти, що отримували знеболення відповідно до протокольного лікування.

Пацієнтам групи 1а додатково до проведеного післяопераційного знеболення було призначено мелатонін (Віта-мелатонін, АТ «Київський Вітамінний Завод», Україна) у дозі 6 мг (2 таблетки) за 30 хвилин до сну. При

цьому, усім пацієнтам було встановлено режим добового функціонування, що включав відхід до сну о 22:00 та прокидання о 6:00.

Дизайн дослідження – клінічне змішане проспективне контрольоване когортне дослідження. Період спостереження охоплював перший день після оперативного втручання, ранній післяопераційний період – 7 день та пізній – 21 день.

У всіх досліджуваних групах пацієнтам було проведено загальне, спинномозкове, епідуральне або регіонарне знеболення. У групі 1 33 (40,2%) пацієнтам було проведено загальна анестезія, 2 (2,4%) – епідуральна, 44 (53,7%) – спинномозкова, 1 (1,2%) – регіонарна. Серед пацієнтів групи 2 загальну анестезію було проведено 7 (33,3%) особам, епідуральну – 1 (4,8%), а спинномозкову – 13 (61,9%). В контрольній групі у 40 (40,8%) пацієнтів було проведено загальну анестезію, у 2 (2,0%) – епідуральну, у 55 (56,1%) – спинномозкову.

Не виявлено характерних відмінностей між групами щодо розподілу виду знеболення залежно від віку пацієнта, однак більш поширеними у обстежених нами пацієнтів були загальна та спинномозкова анестезії.

Середня тривалість оперативного втручання у групі 1 складала – $89,02 \pm 4,50$ хв, у групі 2 – $77,14 \pm 7,30$ хв, а в контрольній – $90,87 \pm 5,38$ хв.

Для проведення знеболення у пацієнтів було використано атропіну сульфат, морфіну гідрохлорид, діазепам, кетаміну гідрохлорид, бупівакаїну гідрохлорид, фентаніл та тіопентал натрію. Атропіну гідрохлорид було використано у 10 (10,2%) пацієнтів з групи 1 по 0,5 мг, у 1 (4,8%) пацієнта з групи 2 у дозі 0,3 мг та у 10 (12,2%) пацієнтів контрольної групи (у 9 з яких доза складала по 0,5 мг і в 1 пацієнта – 0,3 мг). Морфіну гідрохлорид у групі 1 було призначено 13 (15,9%) пацієнтам у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг, у групі 2 – 4 (19,0%) у дозі 15,0 (10,0-20,0) мг, а в контрольній групі – 11 (11,2%) у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг. Для проведення атаралгезії було використано діазепам у групі 1 в 28 (35,9%) випадках у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг, в групі 2 – в 14 (66,7%) у дозі 20,0 (10,0-20,0) мг, а в контрольній – в 36 (36,7%) у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг. Кетаміну гідрохлорид в групі 1 було призначено 35 (42,7%) пацієнтам у дозі 100,0 (100,0-300,0) мг, в групі 2 – 8

(38,1%) у дозі 100,0 (100,0-275,0) мг, а в контрольній групі – 38 (38,8%) у дозі 100,0 (100,0-200,0) мг. Застосування бупівакаїну гідрохлориду реєстрували у 48 (58,5%) пацієнтів групи 1 в дозуванні 16,0 (14,3-17,5) мг, у 14 (66,7%) пацієнтів групи 2 в дозі 17,3 (14,0-18,0) мг та у 58 (59,2%) пацієнтів контрольної групи в дозі 17,5 (13,3-17,5) мг. Фентаніл використовували у 16 (19,5%) осіб групи 1 в дозі 0,3 (0,1-0,7) мг, у 3 (14,3%) групи 2 по 0,2, 0,4 та 0,5 мг та у 19 (19,4%) контрольної групи 0,4 (0,1-0,6) мг. Тіопентал натрію був використаний для знеболення у групі 1 для 35 (42,7%) пацієнтів в дозі 312,5 (100,0-800,0) мг, у групі 2 – для 9 (42,9%) в дозі 250,0 (200,0-700,0) мг, а в контрольній групі – для 42 (42,9%) у дозі 375,0 (100,0-825,0) мг. Застосування атарактиків статистично значимо частіше спостерігалось в групі 2 ($\chi^2=7,79$, $p=0,020$).

Для вирішення першого завдання у досліджуваних групах було досліджено вираженість післяопераційного больового синдрому. Рівень вираженості післяопераційного больового синдрому на 1 добу за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у групі 1 складала $56,83 \pm 2,12$ балів, у групі 2 – $67,14 \pm 2,96$ балів, а в контрольній групі – $38,47 \pm 2,23$ балів, а на 7 добу $38,84 \pm 2,65$ балів, $48,09 \pm 4,43$ балів та $26,02 \pm 2,37$ балів відповідно. Встановлено значимі відмінності між групами за рівнем вираженості болю на 1 ($F = 27,92$, $p < 0,001$) та ($F = 11,23$, $p < 0,001$) 7 добу. У контрольній групі рівень болю був статистично значимо менш вираженим порівняно з групою 1 ($p < 0,001$ на 1 добу та $p = 0,002$ на 7 добу) і групою 2 ($p < 0,001$ на 1 і 7 добу). Відмінностей між групами 1 та 2 за шкалою ВАШ встановлено не було (на 1 добу $p = 0,115$ і на 7 добу $p = 0,232$).

В першу добу після оперативного втручання у групі 1 легкий ступінь болю відзначали 11 (13,4%) пацієнтів, помірний – 30 (36,6%), сильний – 23 (28,0%), дуже сильний – 15 (18,3%), нестерпний – 3 (3,7%). Серед пацієнтів групи 2 біль не було пацієнтів, що описували біль як легкий чи нестерпний. Помірний біль визначено у 8 (38,9%) пацієнтів групи 2, сильний у 9 (49,2%), а дуже сильний – у 4 (19,0%). Серед пацієнтів контрольної групи 13 (13,3%) не обрали інтенсивність болю, 34 (34,7%) повідомили про легкий біль, 29 (29,6%) – про помірний, 13 (13,3%) – про сильний, 8 (8,2%) – про дуже сильний і 1 (1,0%) – про нестерпний.

Через 7 діб після оперативного втручання у групі 1 легкий ступінь болю відзначали 16 (19,5%) пацієнтів, помірний – 21 (25,6%), сильний – 19 (23,2%), дуже сильний – 14 (17,1%); у групі 2: легкий – 1 (4,8%), помірний – 3 (14,3%), сильний – 13 (61,9%) та дуже сильний – 2 (9,5%); а в контрольній групі – 24 (24,5%), 25 (25,5%), 14 (14,3%) та 7 (7,1%) відповідно. Виявлено, що для осіб старшої вікової категорії характерний більш інтенсивний больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді як на його початку ($\chi^2=43,49$, $p<0,001$), так і наприкінці ($\chi^2=30,98$, $p<0,001$).

На 7 добу було проведено деталізацію суб'єктивного сприйняття післяопераційного больового синдрому за Мак-Гіллівським опитувальником болю (MPQ). За евалюативною шкалою MPQ пацієнти групи 1 вказували на помірний післяопераційний біль – $2,62\pm0,12$ балів, як і пацієнти групи 2 – $2,81\pm0,16$ балів, в той час як у контрольній групі визначався легкий ступінь інтенсивності болю – $1,71\pm0,12$ балів. Значимі відмінності встановлено між групою 1 та контрольною ($p<0,001$) і між групою 2 та контрольною ($p<0,001$).

РІБ за сенсорною шкалою MPQ у групі 1 складав $9,27\pm0,62$ балів, у групі 2 – $11,91\pm1,09$ балів, а в контрольній групі – $4,75\pm0,28$ балів. ІЧВД за сенсорною шкалою MPQ у групі 1 був на рівні $13,77\pm1,06$ балів, у групі 2 $30,86\pm3,39$ балів, у контрольній групі $6,05\pm0,37$ балів.

Ранговий індекс болю (РІБ) за сенсорною шкалою MPQ у групі 1 складав $9,27\pm0,62$ балів, у групі 2 – $11,91\pm1,09$ балів, а в контрольній групі – $4,75\pm0,28$ балів. Індекс числа вибраних дескрипторів (ІЧВД) за сенсорною шкалою MPQ у групі 1 був на рівні $13,77\pm1,06$ балів, у групі 2 $30,86\pm3,39$ балів, у контрольній групі $6,05\pm0,37$ балів.

Рівень сприйнятого стресу за шкалою сприйнятого стресу (PSS) у групі 1 складав $18,93\pm1,06$ балів, у групі 2 – $24,52\pm2,16$ балів, в контрольній групі – $11,94\pm0,67$ балів і статистично відрізнявся ($p<0,001$) в усіх групах. У групі старечого віку рівень стресу був найвищим порівняно з пацієнтами похилого ($p=0,020$) й молодого і середнього віку ($p<0,001$), в той час як у пацієнтів похилого він був вищим, ніж у групі молодих осіб ($p<0,001$).

Серед пацієнтів групи 1 було виявлено легкий ступінь стресу у 21 (25,6%) пацієнтів, помірний – у 42 (51,2%), виражений – у 19 (23,2%), а в групі 2 легкий стрес відмічали 3 (14,3%) пацієнтів, помірний – 8 (38,1%), виражений – 10 (47,6%). У контрольній групі про легкий стрес повідомляли 59 (60,2%) респондентів, про помірний – 35 (35,7%), про виражений – 4 (4,1%). Виявлено статистичні відмінності між рівнем стресу у досліджуваних групах ($\chi^2=43,53$, $p<0,001$).

Індекс тяжкості інсомнії (ISI) в групі 1 склав $14,43\pm0,72$ балів, у групі 2 – $15,62\pm1,55$ балів, в контрольній групі – $8,65\pm0,55$, що статистично значимо відрізнялося між групами ($p<0,001$). ISI був значимо нижчим у контрольній групі порівняно з групою 1 ($p<0,001$) та групою 2 ($p<0,001$). Статистично значимих відмінностей між групами 1 та 2 не виявлено ($p=0,877$).

У групі 1 було виявлено 12 (14,6%), які не мали інсомнії, 32 (39,0%) – з легким ступенем інсомнії, 26 (31,7%) – з помірним та 12 (14,6%) – з тяжким. Серед пацієнтів групи 2 не мав інсомнії 1 (4,8%) пацієнт, легкий ступінь мали 10 (47,6%), помірний і важкий – по 5 (23,8%). У контрольній групі відсутність інсомнії відзначали 43 (43,9%) пацієнтів, інсомнію легкого ступеня – 43 (43,9%), помірного ступеня – 12 (12,2%). Інсомнія важкого ступеня серед осіб молодого і середнього віку в післяопераційному періоді не відзначалася.

У 1 добу після оперативного втручання рівень глюкози в крові у пацієнтів групи 1 складав $6,43\pm0,09$ ммоль/л, у групі 2 – $6,59\pm0,19$ ммоль/л, в контрольній групі – $6,58\pm0,09$ ммоль/л, що статистично значимо не відрізнялося. Через 7 днів виявлено значиме зниження концентрації глюкози у групі 1 ($p=0,002$) до $5,61\pm0,09$ ммоль/л та у контрольній групі ($p<0,001$) до $5,11\pm0,06$ ммоль/л, в той час як у групі 2 відмінностей не виявлено ($p=0,586$), рівень глюкози складав $6,46\pm0,18$ ммоль/л.

Рівень кортизолу на 1 післяопераційну добу у пацієнтів похилого віку складав $649,82\pm4,62$ нмоль/л, а старечого – $661,42\pm7,81$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p=0,967$). Поряд з цим у пацієнтів контрольної групи цей показник був значимо меншим ($p<0,001$) і складав $589,99\pm10,27$ нмоль/л. Через 7

днів у групі 1 рівень кортизолу знизився до $536,46 \pm 3,82$ нмоль/л, у групі 2 – до $521,37 \pm 9,58$ нмоль/л, а в контрольній групі – до $531,39 \pm 3,65$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p=0,223$).

Для вирішення другого завдання було визначено фактори ризику персистенції післяопераційного болю. На 21 добу після оперативного втручання у пізньому післяопераційному періоді було встановлено 67 випадків збереження післяопераційного больового синдрому, з них 34 (41,5%) у групі 1, 16 (76,2%) у групі 2 та 17 (17,3%) у контрольній групі. Виявлено, зростання ймовірності персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді із зростанням віку пацієнта ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$).

За допомогою уніваріантного бінарного логістичного аналізу встановлено, що основними клініко-психофізіологічними предикторами персистенції болю є вік, оцінка за шкалами ВАШ, PSS, ISI та MPQ (евалюативна шкала, РІБ за сенсорною шкалою, ІЧВД за сенсорною шкалою, РІБ за афективною шкалою) на 7 добу.

Було проведено мультиваріантний бінарний логістичний регресійний аналіз статистично значущих ($p<0,05$) предикторів персистенції післяопераційного болю методом зворотного включення Вальда з порогом для включення $p<0,05$ та для виключення $p<0,1$. Було визначено, що прогностичне значення щодо ризику персистенції післяопераційного больового синдрому мають вік, бал за шкалою ВАШ на 7 добу, бал за евалюативною шкалою MPQ та концентрація кортизолу в крові у 1 добу після оперативного втручання. При цьому шанс персистування післяопераційного больового синдрому зростає у 1,08 разів (ВШ = 1,08, 95% ДІ 1,02-1,15, $p=0,009$) з на кожен рік більш старшого віку, у 1,26 разів (ВШ = 1,26, 95% ДІ 1,13-1,41, $p<0,001$) на кожен бал за 100-бальною шкалою ВАШ на 7 добу, у 11,37 разів (ВШ = 11,37, 95% ДІ 1,45-88,96, $p=0,021$) на кожен бал за евалюативною шкалою MPQ та в 2,36 рази (ВШ = 2,36, 95% ДІ 1,07-4,99, $p=0,013$) на кожен нмоль/л концентрації кортизолу у 1 добу після оперативного втручання. Вищевикладене дало змогу встановити, що факторами ризику персистенції післяопераційного больового синдрому визначено вік хворого, оцінку

вираженості болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрацію кортизолу в крові на 1 добу. За даними мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу нами побудовано прогностичну модель ризику персистенції післяопераційного болю. Точність побудованої прогностичної моделі оцінювалася за даними навчальної вибірки і складала 92,5%.

Побудована чотирифакторна модель виявила залежність ризику персистенції післяопераційного болю від факторних ознак, площа під ROC-кривою $AUC = 0,92 \pm 0,02$ (95% ДІ 0,88 – 0,97) статистично значимо ($p < 0,001$) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі.

Для визначення механізмів формування післяопераційного болю у осіб похилого і старечого віку на різних етапах ноцицепції, що було окреслено *третьім завданням дослідження*, було проведено аналіз показників електронейроміографії як маркера формування ноцицепції на етапах трансмісії та модуляції.

Стан ноцицептивної системи на етапі трансмісії у ранньому післяопераційному періоді оцінювали за швидкістю проведення по сенсорних волокнах на верхніх та нижніх кінцівках. Сенсорна швидкість проведення збудження по n. ulnaris складала у групі 1 $52,15 \pm 0,89$ м/с зліва та $53,03 \pm 0,75$ м/с справа, у групі 2 – $53,17 \pm 1,99$ м/с зліва та $52,55 \pm 1,79$ м/с справа, а в контрольній групі – $55,3 \pm 0,75$ м/с зліва та $55,24 \pm 0,71$ м/с справа.

Не було встановлено статистично значимих відмінностей за сенсорною швидкістю проведення збудження по волокнам n. ulnaris між правою і лівою сторонами, а також між пацієнтами різних груп у ранньому післяопераційному періоді.

Вимірювання швидкості проведення збудження по сенсорним волокнам n. medianus продемонструвало, що у групі 1 вона складала $59,09 \pm 0,77$ м/с зліва та $58,69 \pm 0,82$ м/с справа, у групі 2 – $56,01 \pm 1,47$ м/с зліва та $59,43 \pm 1,48$ м/с справа, а в контрольній групі – $59,12 \pm 0,74$ м/с зліва та $59,26 \pm 0,75$ м/с справа. Статистично значимих відмінностей між сенсорними швидкостями проведення збудження у

ранньому післяопераційному періоді по n. medianus зліва та справа в усіх групах, а також між різними віковими категоріями не виявлено.

При оцінці сенсорної швидкості проведення збудження на нижніх кінцівках у ранньому післяопераційному періоді вимірювання проводили для n. peroneus superficialis та n. suralis. Так для n. peroneus superficialis було отримано наступні значення: $48,26 \pm 1,19$ м/с зліва та $47,92 \pm 1,21$ м/с справа у групі 1, $42,34 \pm 2,44$ м/с зліва та $42,74 \pm 2,15$ м/с справа у групі 2 та $48,15 \pm 1,09$ м/с зліва та $48,96 \pm 1,07$ м/с справа у контрольній груп.

Відмінностей між обстежуваними сторонами в усіх групах не було визначено. У ранньому післяопераційному періоді для осіб групи 2 було виявлено статистично значимо нижчу сенсорну швидкість проведення збудження n. peroneus superficialis порівняно з групою 1 ($p=0,017$ зліва та $p=0,029$ справа) та контрольною групою ($p=0,019$ зліва та $0,022$ справа). Поряд із цим в осіб групи 1 та контрольної цей показник статистично значимо не відрізнявся.

Сенсорна швидкість проведення збудження по n. suralis складала у групі 1 $49,22 \pm 2,01$ м/с зліва та $49,18 \pm 2,16$ м/с справа, у групі 2 – $43,69 \pm 1,07$ м/с зліва та $44,19 \pm 1,01$ м/с справа, а в контрольній групі – $49,03 \pm 1,16$ м/с зліва та $50,18 \pm 1,03$ м/с справа.

Не визначено статистично значимих відмінностей між швидкістю проведення збудження по сенсорним волокнам n. suralis зліва та справа в усіх групах. В групі 2 встановлено статистично значуще зниження сенсорної швидкості проведення збудженням по n. suralis відносно групи 1 ($p=0,011$ зліва та $p=0,008$ справа) та контрольною групою ($p=0,013$ зліва та $0,007$ справа), в той час як між групою 1 та контрольною відмінностей не було виявлено.

На етапі трансмісії больового імпульсу по верхніх кінцівках відсутні вікові відмінності у ранньому післяопераційному періоді. Однак встановлено статистично значуще нижчу швидкість проведення збудження по сенсорним волокнам нижніх кінцівок у ранньому післяопераційному періоді, зокрема по n. peroneus superficialis та n. suralis, в осіб старечого віку.

На етапі модуляції стан ноцицептивної системи оцінювали шляхом вимірювання порогу болю та порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, а також їх співвідношення. Поріг болю статистично відрізнявся ($p=0,030$) у групах і складав у групі 1 $5,79\pm 0,13$ мА, у групі 2 – $5,46\pm 0,42$ мА, а в контрольній групі – $6,32\pm 0,19$ мА.

У групах 1 та 2 не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,702$), в той час як у контрольній групі показник був достовірно вищим порівняно з групою 1 ($p=0,047$) та групою 2 ($p=0,042$).

Поріг рефлексу статистично значимо не відрізнявся в усіх групах і складав у групі 1 $6,91\pm 0,17$ мА, в групі 2 – $6,69\pm 0,53$ мА, в контрольній групі – $6,73\pm 0,21$ мА.

Співвідношення порогу болю до порогу рефлексу продемонстрували статистично значущі ($p<0,001$) відмінності в усіх групах. Зокрема відношення порогу болю до порогу рефлексу у групі 1 становив $0,85\pm 0,01$, а в групі 2 – $0,82\pm 0,02$, що було значимо нижче порівняно з контрольною групою ($p<0,001$), в якій цей параметр складав $0,94\pm 0,005$. Зниження больового порогу вказує на підвищення чутливості до больових відчуттів у пацієнтів похилого та старечого віку в післяопераційному періоді.

Для вирішення четвертого завдання пацієнтам експериментальної групи застосовували мелатонін протягом 21 дня починаючи з 1-ї післяопераційної доби у дозі 6 мг на добу за 30 хвилин до сну. На 21 день вимірювали психофізіологічні параметри суб'єктивної оцінки післяопераційного больового синдрому та особливості стану ноцицепції на етапах трансдукції, трансмісії та модуляції.

Для оцінки антиноцицептивного потенціалу мелатоніну в післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку було проаналізовано вираженість післяопераційного болю за шкалою ВАШ. Встановлено статистично значущу різницю між балом за шкалою ВАШ після призначення післяопераційного знеболення як в групі 1а ($42,73\pm 2,98$ балів до та $12,82\pm 2,49$ балів після, $p<0,001$), так і в групі 1б ($53,82\pm 2,31$ балів до та $34,18\pm 3,15$ балів після, $p<0,001$).

За умови однакової вираженості больового синдрому на 7 добу у пацієнтів похилого та старечого віку, яким додатково призначали мелатонін, було встановлено меншу вираженість післяопераційного болю на 21 добу післяопераційного періоду, а саме $12,53 \pm 0,38$ балів у групі 1а проти $26,16 \pm 0,61$ балів у групі 1б.

Встановлено зниження оцінки больового синдрому за евалюативною шкалою MPQ в обох досліджуваних групах, зокрема з $2,39 \pm 0,14$ балів на 7 добу до $1,25 \pm 0,15$ балів на 21 добу у групі 1а ($p=0,026$) та з $2,89 \pm 0,13$ балів на 7 добу до $2,44 \pm 0,12$ балів на 21 добу у групі 1б ($p=0,018$).

Визначено, що в групі 1а РІБ за сенсорною шкалою MPQ знизився з $9,58 \pm 0,77$ балів до $6,45 \pm 0,56$ балів ($p=0,003$), а в групі 1б – з $10,01 \pm 0,79$ балів до $6,71 \pm 0,58$ балів ($p=0,006$). При цьому статистично значимих відмінностей між даними параметрами між групами не виявлено як на 7 ($p=0,635$), так і на 21 добу ($p=0,711$). ІЧВД за сенсорною шкалою MPQ знизився у групі 1а з $17,31 \pm 1,66$ балів до $10,01 \pm 1,52$ балів ($p=0,011$), а в групі 1б – з $17,21 \pm 1,92$ балів до $13,46 \pm 1,69$ балів ($p=0,009$). При цьому між групами не виявлено відмінностей як до, так і після проведеного лікування ($p=0,103$ у групі 1а та $p=0,326$ у групі 1б).

Отримані результати свідчать про відсутність впливу мелатоніну на сенсорну складову суб'єктивного сприйняття післяопераційного болю особами похилого та старечого віку, а динамічні зміни можуть бути пов'язані з адекватною тактикою післяопераційного знеболення.

ІЧВД за афективною шкалою у групі 1 був значимо нижчим після проведеного лікування порівняно з вихідним рівнем і складав $8,27 \pm 0,75$ балів на 7 добу проти $5,08 \pm 0,71$ балів на 21 добу післяопераційного періоду ($p=0,004$), в той час як у групі 2 статистично значимих відмінностей не було визначено, а саме $6,73 \pm 0,68$ балів та $6,62 \pm 0,058$ балів ($p=0,441$) відповідно.

У групі 1а встановлено статистично значиме зниження РІБ за афективною шкалою MPQ, а саме з $5,35 \pm 0,49$ балів на 7 добу до $3,61 \pm 0,34$ балів на 21 добу післяопераційного періоду ($p=0,002$), а в групі 1б значимих відмінностей не спостерігали, $7,73 \pm 0,71$ балів проти $7,01 \pm 0,55$ балів відповідно ($p=0,348$).

Враховуючи значущо нижчий вихідний рівень РІБ за афективною шкалою у групі 1а, було проведено коваріаційний аналіз при сталій коваріаті вихідного значення на 7 добу післяопераційного періоду 6,62 балів, який продемонстрував вищий РІБ за афективною шкалою після лікування, зокрема $4,07 \pm 0,38$ балів у групі 1а та $6,59 \pm 0,53$ балів у групі 1б.

Отримані результати вказують на покращення афективної складової сприйняття післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку, яким у складі післяопераційної анальгезії було призначено екзогенний мелатонін.

Загальний бал за Лідською шкалою ймовірності невропатичного болю (LANSS) у післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку достовірно ($p=0,017$) знижувався у групі 1а з $10,77 \pm 1,06$ балів до $8,61 \pm 0,87$ балів, в той час як у групі 1б статистично значимих змін не було виявлено, а саме $10,67 \pm 0,89$ балів та $10,33 \pm 0,87$ балів відповідно.

В обох досліджуваних групах рівень інсомнії за шкалою ISI мав статистично значимі ($p<0,001$) відмінності на 7 та 21 добу, а саме у групі 1а – $13,29 \pm 0,97$ балів та $7,35 \pm 0,68$ балів і в групі 2 – $15,87 \pm 0,86$ балів та $12,29 \pm 0,91$ балів відповідно.

Значення індексу тяжкості інсомнії на 7 добу було статистично значимо вищим у групі 1б ($p=0,049$), що обумовило проведення коваріаційного аналізу. При сталій коваріаті балу ISI на 7 добу рівному 14,67 значення ISI на 21 добу складало у групі 1а – $7,78 \pm 0,79$ балів, а в групі 1б – $11,93 \pm 0,73$ балів, що, в свою чергу, мало статистично значимі відмінності.

Згідно з опитувальником загального враження пацієнта щодо покращення стану (PGI-I) встановлено, що у групі 1а на 21 добу післяопераційного періоду у 14 (29,2%) пацієнтів було визначено значне покращення, по 12 (25,0%) пацієнтів відмічали помітне та легке покращення, а 10 (20,8%) осіб повідомляли про відсутність змін.

В той же час, у групі 1б значно краще стали себе почувати 8 (14,6%) пацієнтів, набагато краще – 17 (30,9%) пацієнтів, трохи краще – 6 (10,9%) пацієнтів, без змін або трохи гірше – по 12 (21,8%) осіб. Встановлено статистично

значимі відмінності між досліджуваними групами ($\chi^2=16,28$, $p=0,003$), з більш вираженим позитивним враженням від проведеного лікування у групі 1а.

Вплив застосування мелатоніну на етапі трансдукції визначали шляхом оцінки змін больового порогу та толерантності больового сприйняття до та після проведеного післяопераційного знеболення. Так у групі 1а БП на 7 добу післяопераційного періоду складав $48,77 \pm 2,16$ Н, а в групі 1б – $52,01 \pm 2,41$ Н. На 21 добу після 2 тижнів курсу післяопераційного знеболення встановлено БП на рівні $54,14 \pm 1,86$ Н у групі 1 та $55,54 \pm 2,23$ Н у групі 2.

Оцінку ноцицепції проводили за рахунок вимірювання толерантності до механічного болю. На 7 добу післяопераційного періоду ТБ у групі 1а склав $79,43 \pm 3,15$ Н, а в групі 2 $81,62 \pm 4,06$ Н, а на 21 добу $87,61 \pm 4,01$ Н та $91,19 \pm 4,09$ Н відповідно.

Нами встановлено, що ТБ не має статистично значущих відмінностей незалежно від тактики післяопераційного знеболення ($p = 0,124$ у групі 1а та $p = 0,132$ у групі 1б).

Отримані результати вказують на відсутність впливу мелатоніну на ноцицептивні процеси на етапі трансдукції, зокрема, не виявлено зв'язку між його призначенням та зміною БП і ТБ у пізньому післяопераційному періоді в похилого та старечого віку.

Виявлені зміни вказують на значуще зростання порогу болю в обох групах, що дає змогу розглядати ці зміни як фізіологічний компонент післяопераційного відновлення. Однак зростання порогу рефлексу виявлено лише у групі пацієнтів, яким до схеми менеджменту післяопераційного болю було додано мелатонін за схемою.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблено уявлення про стратегії лікування післяопераційного болю та особливості організації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку.

Уперше проведено комплексний збір клініко-епідеміологічних параметрів та оцінку маркерів стресу для аналізу особливостей формування больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого та старечого віку.

Уперше проведено клініко-психофізіологічну оцінку больового синдрому і визначення концентрації маркерів стресу у пацієнтів похилого та старечого віку.

Уперше на основі побудови статистичної регресійної моделі було досліджено фактори ризику персистенції болю у пізньому післяопераційному періоді та розроблено математичну модель прогнозування персистенції болю в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого та старечого віку.

Проаналізовано особливості формування больового синдрому на різних етапах ноцицепції, зокрема трансдукції, трансмісії та модуляції за даними тензорної альгометрії верхніх кінцівок й електронейроміографічного дослідження нижніх кінцівок.

Оптимізовано тактику післяопераційного знеболення з використанням мелатоніну шляхом проведення відкритого контрольованого клінічного дослідження.

Практичне значення. Результати роботи впроваджені в науковий процес кафедр анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії № 3 та нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, а також у лікувально-діагностичний процес Комунальних підприємств «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», ТОВ «Медичний лікувально-діагностичний центр «Медіон» (додаток Б).

Ключові слова: післяопераційний біль, післяопераційне знеболення, післяопераційний період, ноцицепція, моніторинг пацієнтів, пацієнти похилого та старечого віку, порушення сну, стрес, інтенсивна терапія, знеболюючі препарати, аналгезія, електронейроміографія, альгометрія, мелатонін, тактика знеболення.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Клінічні характеристики післяопераційного болю у осіб похилого та старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 2 (66): 78–82. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.78> *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

2. Телегань В. О. Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 68-72. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.68> *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

3. Телегань В. О., Тарасенко К. В. Особливості післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку на різних етапах ноцицепції. Проблеми екології та медицини. 2023; 27(3-4): 21-25. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.3-4.04> *(Автором проведено літературний аналіз, відбір і клінічні дослідження у групах хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

4. Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. Eur J Investig Health Psychol Educ. 2023 Feb 15;13(2):450-459. doi: 10.3390/ejihpe13020034 (Scopus, Q1) *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Постопераційний біль у геріатричній практиці. Тези одинадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (17–20 квітня 2019 року, м. Київ). Медицина невідкладних станів. 2019; 2 (97): 241. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

2. Телегань В. О., Шкурупій Д. А., Шкодін А.Д. Сучасні підходи до використання мелатоніну з метою післяопераційного знеболення у пацієнтів похилого та старечого віку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (16–18 жовтня 2019 р., м. Київ). 2019; С. 59–60. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

1. Телегань В.О., Тарасенко К.В. Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 121486 Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» від 04.12.2023

ABSTRACT

Telegan V. O. Optimization of postoperative pain management tactics in elderly and senile patients. – Qualification research work on a manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine – Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

The dissertation addresses the problem of improving the effectiveness of postoperative analgesia in elderly and senior patients by enhancing pain management strategies based on a comprehensive assessment of clinical, epidemiological and psychophysiological parameters, age-related neurophysiological features, nociceptive characteristics, risk factors, and predictors of persistent postoperative pain.

The relevance of this research stems from the limited evidence on effective postoperative pain management strategies and the organizational specifics of analgesic care for elderly and senior patients. A review of current literature indicates that postoperative analgesia in this population must meet specific requirements regarding the selection and use of analgesics, aiming to ensure optimal pain control while minimizing adverse clinical effects. A multimodal approach to pain management is recommended; however, the choice of medication, dosage, route of administration, and duration of therapy must be individualized within a personalized treatment framework. Therefore, this study is timely and significant. Its results will provide a foundation for improving clinical practice by guiding the effective use of pharmacological and non-pharmacological interventions and by supporting the personalization of postoperative analgesia for elderly and senior patients, taking into account age-related neurophysiological characteristics.

An analysis of pain physiology mechanisms, existing analgesic strategies, and the risks of complications associated with chronic pain and comorbid somatic conditions in elderly and senior patients demonstrates that this issue remains insufficiently explored. The evidence gap highlights the need to identify more effective approaches to postoperative pain management in this population, with particular emphasis on personalized analgesic strategies tailored to their specific clinical and age-related characteristics.

Given the above, it is advisable to provide a scientific rationale for improving postoperative pain management in elderly and senior patients by optimizing therapeutic approaches. This optimization should be based on the assessment of clinical and epidemiological factors, psychophysiological and age-related neurophysiological characteristics, nociceptive parameters, key risk factors, and predictors of postoperative pain persistence.

To address these issues, the study included 201 patients in the postoperative period: 82 elderly individuals (group 1), 21 senior individuals (group 2), and 98 young and middle-aged individuals (control group, CG). Patients were divided into groups according to the WHO age classification.

All patients received treatment in accordance with current treatment protocols and modern clinical guidelines for their underlying disease. Pain relief was provided in accordance with the protocol for the selected type of anesthesia.

All elderly and senior patients in both study groups were evenly distributed as follows:

group 1a (n = 51) – patients who received melatonin as part of comprehensive postoperative pain relief;

group 1b (n = 52) – patients who received analgesia according to the protocol treatment.

In addition to postoperative analgesia, patients in group 1a were prescribed melatonin (Vita-melatonin, AT “Kyiv Vitamin Plant”, Ukraine) at a dose of 6 mg (2 tablets) 30 minutes before bedtime. At the same time, all patients adhered to a unified daily regimen, with sleep scheduled from 10:00 p.m. to 6:00 a.m.

Study design: a mixed clinical, prospective, controlled cohort study. The observation period included the first postoperative day, the early postoperative phase (7 days), and the late postoperative phase (21 days).

In all study groups, patients underwent general, spinal, epidural, or regional anesthesia. In group 1, 33 (40.2%) patients underwent general anesthesia, 2 (2.4%) underwent epidural anesthesia, 44 (53.7%) underwent spinal anesthesia, and 1 (1.2%) underwent regional anesthesia. Among patients in group 2, 7 (33.3%) underwent

general anesthesia, 1 (4.8%) underwent epidural anesthesia, and 13 (61.9%) underwent spinal anesthesia. In the control group, 40 (40.8%) patients underwent general anesthesia, 2 (2.0%) underwent epidural anesthesia, and 55 (56.1%) underwent spinal anesthesia.

No significant differences were observed between the groups regarding the distribution of anesthesia types across age categories. General and spinal anesthesia were the most commonly used methods among the patients included in the study.

The average duration of surgery in group 1 was 89.02 ± 4.50 min, in group 2 – 77.14 ± 7.30 min, and in the control group – 90.87 ± 5.38 min.

Atropine sulfate, morphine hydrochloride, diazepam, ketamine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, fentanyl, and sodium thiopental were used for anesthesia in patients. Atropine hydrochloride was used in 10 (10.2%) patients from group 1 at a dose of 0.5 mg, in 1 (4.8%) patient from group 2 at a dose of 0.3 mg, and in 10 (12.2%) patients from the control group (in 9 of whom the dose was 0.5 mg and in 1 patient – 0.3 mg). Morphine hydrochloride was prescribed to 13 (15.9%) patients in group 1 at a dose of 10.0 (10.0-20.0) mg, to 4 (19.0%) patients in group 2 at a dose of 15.0 (10.0-20.0) mg, and in the control group – 11 (11.2%) at a dose of 10.0 (10.0-20.0) mg. For analgesia, diazepam was used in group 1 in 28 (35.9%) cases at a dose of 10.0 (10.0-20.0) mg, in group 2 in 14 (66.7%) cases at a dose of 20.0 (10.0-20.0) mg, and in the control group in 36 (36.7%) cases at a dose of 10.0 (10.0-20.0) mg. Ketamine hydrochloride was prescribed to 35 (42.7%) patients in group 1 at a dose of 100.0 (100.0-300.0) mg, to 8 (38.1%) patients in group 2 at a dose of 100.0 (100.0-275.0) mg, and in the control group to 38 (38.8%) at a dose of 100.0 (100.0-200.0) mg.

The use of bupivacaine hydrochloride was recorded in 48 (58.5%) patients in group 1 at a dosage of 16.0 (14.3-17.5) mg, in 14 (66.7%) patients in group 2 at a dose of 17.3 (14.0-18.0) mg, and in 58 (59.2%) patients in the control group at a dose of 17.5 (13.3-17.5) mg. Fentanyl was used in 16 (19.5%) individuals in group 1 at a dose of 0.3 (0.1-0.7) mg, in 3 (14.3%) patients in group 2 at doses of 0.2, 0.4, and 0.5 mg, and in 19 (19.4%) patients in the control group at a dose of 0.4 (0.1-0.6) mg. Sodium thiopental was used for anesthesia in group 1 for 35 (42.7%) patients at a dose of 312.5 (100.0-

800.0) mg, in group 2 – for 9 (42.9%) at a dose of 250.0 (200.0-700.0) mg, and in the control group – for 42 (42.9%) at a dose of 375.0 (100.0-825.0) mg. The use of ataraxics was statistically significantly more frequent in group 2 ($\chi^2=7.79$, $p=0.020$).

To accomplish the first task, the study evaluated the severity of postoperative pain syndrome across the research groups. The severity of postoperative pain syndrome on day 1 on a visual analog scale (VAS) in group 1 was 56.83 ± 2.12 points, in group 2 – 67.14 ± 2.96 points, and in the control group – 38.47 ± 2.23 points, and on day 7 – 38.84 ± 2.65 points, 48.09 ± 4.43 points, and 26.02 ± 2.37 points, respectively. Significant differences were found between the groups in terms of pain intensity on day 1 ($F = 27.92$, $p < 0.001$) and day 7 ($F = 11.23$, $p < 0.001$). In the control group, the level of pain was statistically significantly less severe compared to group 1 ($p < 0.001$ on day 1 and $p = 0.002$ on day 7) and group 2 ($p < 0.001$ on days 1 and 7). No differences were found between groups 1 and 2 on the VAS scale (on day 1 $p = 0.115$ and on day 7 $p = 0.232$).

On the first day after surgery, in group 1, 11 (13.4%) patients reported mild pain, 30 (36.6%) reported moderate pain, 23 (28.0%) reported severe pain, very severe pain in 15 (18.3%), and intolerable pain in 3 (3.7%). Among patients in group 2, there were no patients who described their pain as mild or intolerable. Moderate pain was reported by 8 (38.9%) patients in group 2, severe pain by 9 (49.2%), and very severe pain by 4 (19.0%). Among the patients in the control group, 13 (13.3%) did not choose the intensity of pain, 34 (34.7%) reported mild pain, 29 (29.6%) reported moderate pain, 13 (13.3%) reported severe pain, 8 (8.2%) reported very severe pain, and 1 (1.0%) reported unbearable pain. Seven days after surgery, in group 1, 16 (19.5%) patients reported mild pain, 21 (25.6%) reported moderate pain, 19 (23.2%) reported severe pain, and 14 (17.1%) reported very severe pain; in group 2: mild – 1 (4.8%), moderate – 3 (14.3%), severe – 13 (61.9%), and very severe – 2 (9.5%); and in the control group – 24 (24.5%), 25 (25.5%), 14 (14.3%), and 7 (7.1%), respectively. It was found that older people experience more intense pain in the early postoperative period, both at the beginning ($\chi^2=43.49$, $p < 0.001$) and at the end ($\chi^2=30.98$, $p < 0.001$).

On day 7, subjective perception of postoperative pain syndrome was assessed using the McGill Pain Questionnaire (MPQ). According to the MPQ evaluation scale,

patients in group 1 reported moderate postoperative pain – 2.62 ± 0.12 points, as did patients in group 2 – 2.81 ± 0.16 points, while the control group reported mild pain intensity – 1.71 ± 0.12 points. Significant differences were found between group 1 and the control group ($p < 0.001$) and between group 2 and the control group ($p < 0.001$).

The pain rating index (PRI) on the MPQ sensory scale in group 1 was 9.27 ± 0.62 points, in group 2 – 11.91 ± 1.09 points, and in the control group – 4.75 ± 0.28 points. The number of selected descriptors index (NRSI) on the MPQ sensory scale in group 1 was 13.77 ± 1.06 points, in group 2 – 30.86 ± 3.39 points, and in the control group – 6.05 ± 0.37 points.

The PRI on the MPQ sensory scale in group 1 was 9.27 ± 0.62 points, in group 2 – 11.91 ± 1.09 points, and in the control group – 4.75 ± 0.28 points. The NRSI on the MPQ sensory scale in group 1 was 13.77 ± 1.06 points, in group 2 – 30.86 ± 3.39 points, and in the control group – 6.05 ± 0.37 points.

The level of perceived stress on the Perceived Stress Scale (PSS) in group 1 was 18.93 ± 1.06 points, in group 2 it was 24.52 ± 2.16 points, in the control group it was 11.94 ± 0.67 points and was statistically different ($p < 0.001$) in all groups. In the group of older elderly people, the stress level was the highest compared to elderly patients ($p = 0.020$) and young and middle-aged patients ($p < 0.001$), while in elderly patients it was higher than in the group of young people ($p < 0.001$).

The Insomnia Severity Index (ISI) in group 1 was 14.43 ± 0.72 points, in group 2 – 15.62 ± 1.55 points, and in the control group – 8.65 ± 0.55 , which was statistically significantly different between the groups ($p < 0.001$). The ISI was significantly lower in the control group compared to group 1 ($p < 0.001$) and group 2 ($p < 0.001$). No statistically significant differences were found between groups 1 and 2 ($p = 0.877$).

In group 1, 12 (14.6%) had no insomnia, 32 (39.0%) had mild insomnia, 26 (31.7%) had moderate insomnia, and 12 (14.6%) had severe insomnia. In group 2, 1 patient (4.8%) did not have insomnia, 10 patients (47.6%) had mild insomnia, and 5 patients (23.8%) had moderate and severe insomnia. In the control group, 43 patients (43.9%) had no insomnia, 43 patients (43.9%) had mild insomnia, and 12 patients

(12.2%) had moderate insomnia. Severe insomnia was not observed among young and middle-aged individuals in the postoperative period.

One day after surgery, the blood glucose level in patients in group 1 was 6.43 ± 0.09 mmol/L, in group 2 – 6.59 ± 0.19 mmol/L, and in the control group – 6.58 ± 0.09 mmol/L, which did not differ statistically significantly. After 7 days, a significant decrease in glucose concentration was found in group 1 ($p=0.002$) to 5.61 ± 0.09 mmol/L and in the control group ($p<0.001$) to 5.11 ± 0.06 mmol/L, while no differences were found in group 2 ($p=0.586$), where the glucose level was 6.46 ± 0.18 mmol/L.

The cortisol level on the first postoperative day in elderly patients was 649.82 ± 4.62 nmol/L, and in senior patients – 661.42 ± 7.81 nmol/L, which was not statistically different ($p=0.967$). At the same time, this indicator was significantly lower ($p<0.001$) in patients in the control group and amounted to 589.99 ± 10.27 nmol/L. After 7 days, cortisol levels decreased to 536.46 ± 3.82 nmol/L in group 1, to 521.37 ± 9.58 nmol/L in group 2, and in the control group – to 531.39 ± 3.65 nmol/L, which was not statistically significant ($p=0.223$).

To solve the second task, risk factors for persistent postoperative pain were identified. On the 21st day after surgery, in the late postoperative period, 67 cases of persistent postoperative pain syndrome were identified, of which 34 (41.5%) were in group 1, 16 (76.2%) in group 2, and 17 (17.3%) in the control group. An increase in the likelihood of pain syndrome persistence in the late postoperative period with increasing patient age was found ($\chi^2=31.07$, $p<0.001$).

Using univariate binary logistic analysis, it was established that the main clinical and psychophysiological predictors of pain persistence are age, assessment on the VAS, PSS, ISI, and MPQ scales (evaluative scale, PRI on the sensory scale, NRSI on the sensory scale, PRI on the affective scale) on day 7.

A multivariate binary logistic regression analysis of statistically significant ($p<0.05$) predictors of postoperative pain persistence was performed using Wald's backward inclusion method with a threshold for inclusion of $p<0.05$ and for exclusion of $p<0.1$. It was determined that age, VAS score on day 7, MPQ evaluation scale score,

and blood cortisol concentration on day 1 after surgery have prognostic value for the risk of postoperative pain syndrome persistence. At the same time, the chance of postoperative pain syndrome persistence increases by 1.08 times (OR = 1.08, 95% CI 1.02-1.15, $p=0.009$) for each year of older age, by 1.26 times (OR = 1.26, 95% CI 1.13-1.41, $p<0.001$) for each point on the 100-point VAS scale on day 7, 11.37 times (OR = 11.37, 95% CI 1.45-88.96, $p=0.021$) for each point on the MPQ evaluation scale and 2.36 times (OR = 2.36, 95% CI 1.07-4.99, $p=0.013$) for each nmol/L of cortisol concentration on day 1 after surgery. The above allowed us to establish that the risk factors for the persistence of postoperative pain syndrome are the patient's age, the assessment of pain severity on the VAS scale and the MPQ assessment scale on day 7, and the concentration of cortisol in the blood on day 1. Based on the results of multivariate binary logistic regression analysis, we constructed a predictive model of the risk of postoperative pain persistence. The accuracy of the constructed predictive model was assessed using the training sample data and was 92.5%.

The four-factor model revealed a dependence of the risk of postoperative pain persistence on factor characteristics, the area under the ROC curve $AUC = 0.92\pm0.02$ (95% CI 0.88–0.97) statistically significantly ($p<0.001$) exceeds 0.5, which indicates the adequacy of the constructed model.

To determine the mechanisms of postoperative pain formation in elderly and senior people at different stages of nociception, which was outlined as the third task of the study, an analysis of electroneuromyography indicators was performed as a marker of nociception formation at the stages of transmission and modulation.

The state of the nociceptive system at the transmission stage in the early postoperative period was assessed by the speed of conduction along the sensory fibers in the upper and lower extremities. The sensory conduction velocity along the n. ulnaris was 52.15 ± 0.89 m/s on the left and 53.03 ± 0.75 m/s on the right in group 1, 53.17 ± 1.99 m/s on the left and 52.55 ± 1.79 m/s on the right in group 2, and in the control group – 55.3 ± 0.75 m/s on the left and 55.24 ± 0.71 m/s on the right.

No statistically significant differences were found in the sensory conduction velocity of the n. ulnaris fibers between the right and left sides, as well as between patients of different groups in the early postoperative period.

Measurements of the speed of excitation conduction along the sensory fibers of the median nerve showed that in group 1 it was 59.09 ± 0.77 m/s on the left and 58.69 ± 0.82 m/s on the right, in group 2, it was 56.01 ± 1.47 m/s on the left and 59.43 ± 1.48 m/s on the right, and in the control group, it was 59.12 ± 0.74 m/s on the left and 59.26 ± 0.75 m/s on the right. No statistically significant differences were found between the sensory conduction velocities in the early postoperative period along the median nerve on the left and right in all groups, as well as between different age categories.

When assessing the sensory conduction velocity in the lower extremities in the early postoperative period, measurements were taken for the n. peroneus superficialis and n. suralis. Thus, for the n. peroneus superficialis, the following values were obtained: 48.26 ± 1.19 m/s on the left and 47.92 ± 1.21 m/s on the right in group 1, 42.34 ± 2.44 m/s on the left and 42.74 ± 2.15 m/s on the right in group 2, and 48.15 ± 1.09 m/s on the left and 48.96 ± 1.07 m/s on the right in the control group.

No differences between the examined sides in all groups were identified. In the early postoperative period, a statistically significant lower sensory conduction velocity n. peroneus superficialis compared to group 1 ($p=0.017$ on the left and $p=0.029$ on the right) and the control group ($p=0.019$ on the left and 0.022 on the right). At the same time, this indicator did not differ statistically significantly in individuals in group 1 and the control group.

The sensory conduction velocity of n. suralis was 49.22 ± 2.01 m/s on the left and 49.18 ± 2.16 m/s on the right in group 1, 43.69 ± 1.07 m/s on the left and 44.19 ± 1.01 m/s on the right in group 2, and in the control group, it was 49.03 ± 1.16 m/s on the left and 50.18 ± 1.03 m/s on the right.

No statistically significant differences were found between the speed of excitation conduction along the sensory fibers of the n. suralis on the left and right in all groups. In group 2, a statistically significant decrease in the sensory speed of excitation conduction

along the n. suralis compared to group 1 ($p=0.011$ on the left and $p=0.008$ on the right) and the control group ($p=0.013$ on the left and 0.007 on the right), while no differences were found between group 1 and the control group.

At the stage of pain impulse transmission in the upper limbs, there are no age differences in the early postoperative period. However, a statistically significant lower rate of excitation conduction along the sensory fibers of the lower limbs in the early postoperative period, in particular along the n. peroneus superficialis and n. suralis, has been established in elderly individuals.

At the stage of modulation, the state of the nociceptive system was assessed by measuring the pain threshold and the nociceptive flexor reflex threshold, as well as their ratio. The pain threshold was statistically different ($p=0.030$) in the groups and was 5.79 ± 0.13 mA in group 1, 5.46 ± 0.42 mA in group 2, and 6.32 ± 0.19 mA in the control group.

No statistically significant differences were found in groups 1 and 2 ($p=0.702$), while in the control group the indicator was significantly higher compared to group 1 ($p=0.047$) and group 2 ($p=0.042$).

The reflex threshold did not differ statistically significantly in all groups and was 6.91 ± 0.17 mA in group 1, 6.69 ± 0.53 mA in group 2, and 6.73 ± 0.21 mA in the control group.

The ratio of the pain threshold to the reflex threshold showed statistically significant ($p<0.001$) differences in all groups. In particular, the ratio of the pain threshold to the reflex threshold in group 1 was 0.85 ± 0.01 , and in group 2 – 0.82 ± 0.02 , which was significantly lower compared to the control group ($p<0.001$), in which this parameter was 0.94 ± 0.005 . A decrease in the pain threshold indicates an increase in sensitivity to pain in elderly and senior patients in the postoperative period.

To solve the fourth task, patients in the experimental group were given melatonin for 21 days starting from the first postoperative day at a dose of 6 mg per day 30 minutes before bedtime. On day 21, psychophysiological parameters of subjective assessment of postoperative pain syndrome and features of nociception at the stages of transduction, transmission, and modulation were measured.

To assess the antinociceptive potential of melatonin in the postoperative period in elderly and senior individuals, the severity of postoperative pain was analyzed using the VAS scale. A statistically significant difference was found between the VAS score after postoperative analgesia administration in both group 1a (42.73 ± 2.98 points before and 12.82 ± 2.49 points after, $p < 0.001$) and in group 1b (53.82 ± 2.31 points before and 34.18 ± 3.15 points after, $p < 0.001$).

With the same severity of pain syndrome on day 7 in elderly and senior patients who were additionally prescribed melatonin, less severe postoperative pain was observed on day 21 of the postoperative period, namely 12.53 ± 0.38 points in group 1a versus 26.16 ± 0.61 points in group 1b.

A decrease in the pain syndrome score on the MPQ evaluation scale was found in both study groups, specifically from 2.39 ± 0.14 points on day 7 to 1.25 ± 0.15 points on day 21 in group 1a ($p = 0.026$) and from 2.89 ± 0.13 points on day 7 to 2.44 ± 0.12 points on day 21 in group 1b ($p = 0.018$).

It was determined that in group 1a, the MPQ sensory scale decreased from 9.58 ± 0.77 points to 6.45 ± 0.56 points ($p = 0.003$), and in group 1b – from 10.01 ± 0.79 points to 6.71 ± 0.58 points ($p = 0.006$). At the same time, no statistically significant differences between these parameters were found between the groups on both day 7 ($p = 0.635$) and day 21 ($p = 0.711$). The MPQ sensory scale score decreased in group 1a from 17.31 ± 1.66 points to 10.01 ± 1.52 points ($p = 0.011$), and in group 1b – from 17.21 ± 1.92 points to 13.46 ± 1.69 points ($p = 0.009$). At the same time, no differences were found between the groups both before and after treatment ($p = 0.103$ in group 1a and $p = 0.326$ in group 1b).

The results obtained indicate that melatonin has no effect on the sensory component of subjective perception of postoperative pain in elderly and senior people, and dynamic changes may be associated with adequate postoperative pain management tactics.

The NRSI on the affective scale in group 1 was significantly lower after treatment compared to the baseline level and amounted to 8.27 ± 0.75 points on day 7 versus 5.08 ± 0.71 points on day 21 of the postoperative period ($p = 0.004$), while in group 2, no

statistically significant differences were found, namely 6.73 ± 0.68 points and 6.62 ± 0.058 points ($p=0.441$), respectively.

In group 1a, a statistically significant decrease in PRI was established according to the MPQ affective scale, namely from 5.35 ± 0.49 points on day 7 to 3.61 ± 0.34 points on day 21 of the postoperative period ($p=0.002$), while in group 1b no significant differences were observed, 7.73 ± 0.71 points versus 7.01 ± 0.55 points, respectively ($p=0.348$). Given the significantly lower baseline PRI on the affective scale in group 1a, a covariance analysis was performed with a constant covariate of the baseline value on the 7th day of the postoperative period of 6.62 points, which showed a higher PRI on the affective scale after treatment, specifically 4.07 ± 0.38 points in group 1a and 6.59 ± 0.53 points in group 1b.

The results indicate an improvement in the affective component of postoperative pain perception in elderly and senior patients who were prescribed exogenous melatonin as part of postoperative analgesia.

The total score on the Liden Neuropathic Pain Scale (LANSS) in the postoperative period in elderly and senior people significantly ($p=0.017$) decreased in group 1a from 10.77 ± 1.06 points to 8.61 ± 0.87 points, while in group 1b, no statistically significant changes were found, namely 10.67 ± 0.89 points and 10.33 ± 0.87 points, respectively.

In both study groups, the level of insomnia according to the ISI scale had statistically significant ($p<0.001$) differences on days 7 and 21, namely, in group 1a – 13.29 ± 0.97 points and 7.35 ± 0.68 points, and in group 2 – 15.87 ± 0.86 points and 12.29 ± 0.91 points, respectively.

The insomnia severity index value on day 7 was statistically significantly higher in group 1b ($p=0.049$), which led to a covariance analysis. With a constant ISI score on day 7 equal to 14.67, the ISI value on day 21 was 7.78 ± 0.79 points in group 1a and 11.93 ± 0.73 points in group 1b, which, in turn, had statistically significant differences.

According to the Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) questionnaire, it was found that in group 1a on day 21 of the postoperative period, 14

(29.2%) patients showed significant improvement, 12 (25.0%) patients noted noticeable and slight improvement, and 10 (20.8%) reported no change.

At the same time, in group 1b, 8 (14.6%) patients felt significantly better, 17 (30.9%) patients felt much better, 6 (10.9%) patients felt slightly better, and 12 (21.8%) patients reported no change or slight deterioration. Statistically significant differences were found between the study groups ($\chi^2=16.28$, $p=0.003$), with a more pronounced positive impression of the treatment in group 1a.

The effect of melatonin administration at the transduction stage was determined by assessing changes in pain threshold and pain tolerance before and after postoperative analgesia. Thus, in group 1a, the PT on the 7th day of the postoperative period was 48.77 ± 2.16 N, and in group 1b, it was 52.01 ± 2.41 N. On day 21, after a 2-week course of postoperative analgesia, PT was established at 54.14 ± 1.86 N in group 1 and 55.54 ± 2.23 N in group 2.

Nociception was assessed by measuring tolerance to mechanical pain. On the 7th day of the postoperative period, TP in group 1a was 79.43 ± 3.15 N, and in group 2, 81.62 ± 4.06 N, and on the 21st day, 87.61 ± 4.01 N and 91.19 ± 4.09 N, respectively.

We found that TP did not have statistically significant differences regardless of the postoperative analgesia tactics ($p = 0.124$ in group 1a and $p = 0.132$ in group 1b).

The results obtained indicate that melatonin has no effect on nociceptive processes at the transduction stage; in particular, no relationship was found between its administration and changes in PT and TP in the late postoperative period in elderly and senior patients.

The changes identified indicate a significant increase in the pain threshold in both groups, which allows these changes to be considered a physiological component of postoperative recovery. However, an increase in the reflex threshold was only found in the group of patients who had melatonin added to their postoperative pain management regimen.

Scientific novelty of the obtained results. This research deepens current understanding of postoperative pain management strategies and the specific features of analgesia in elderly and senior patients.

For the first time, a comprehensive assessment of clinical and epidemiological indicators, along with stress-related biomarkers, was performed to analyze the mechanisms underlying postoperative pain development in elderly and senior individuals.

For the first time, an integrated clinical and psychophysiological evaluation of pain syndrome – including the measurement of stress marker concentrations – was conducted in this patient population.

For the first time, using a statistical regression model, the study identified key risk factors associated with persistent pain in the late postoperative period and developed a mathematical model for predicting postoperative pain persistence in elderly and senior patients.

The study provides new insights into the formation of pain syndrome at different stages of nociception – particularly transduction, transmission, and modulation – based on tensor algometry of the upper limbs and electroneuromyographic examination of the lower limbs.

Postoperative analgesia protocols were optimized through an open-label controlled clinical study evaluating the efficacy of melatonin as an adjuvant analgesic.

Practical significance. The results of the study have been implemented in the scientific process of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Poltava State Medical University, as well as in the therapeutic and diagnostic process of the municipal enterprises “M. V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital of the Poltava Regional Council,” “1st City Clinical Hospital of the Poltava City Council,” and “3rd City Clinical Hospital of the Poltava City Council” (Appendix B).

Keywords: postoperative pain, postoperative analgesia, postoperative period, nociception, patient monitoring, elderly and senior patients, sleep disorders, stress, intensive care, analgesics, analgesia, electroneuromyography, algometry, melatonin, analgesia tactics.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	34
ВСТУП.....	35
РОЗДІЛ 1	41
ФУНДАМЕНТАЛЬНІ І ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ НОЦИЦЕПЦІЇ І АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЗАХИСТУ З ПОЗИЦІЇ СУЧАСНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ПОХИЛОГО ВІКУ ВІКУ.....	41
1.1. Сучасні уявлення про біль, механізми ноцицепції і антиноцицептивного захисту.....	41
1.1.1 Визначення, класифікація та епідеміологічні характеристики болю ...	41
1.1.2 Теорії болю.....	45
1.1.3 Етапи і механізми ноцицепції	47
1.1.4 Системні больові реакції	49
1.1.5 Системи антиноцицепції.....	50
1.2. Сучасні стратегії лікування післяопераційного болю	54
1.3. Проблемні питання обґрунтування організації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого похилого віку	58
1.3.1. Функціональні особливості систем ноцицепції і антиноцицепції	58
1.3.2. Анатомо-функціональні особливості системних больових реакцій	60
1.3.3. Пошук вибору стратегії післяопераційного знеболення.....	62
РОЗДІЛ 2	64
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64

2.1. Дизайн дослідження	64
2.1. Загальна характеристика груп дослідження	66
2.2. Методи клініко-епідеміологічного дослідження.....	68
2.3. Методи лабораторного дослідження	71
2.4. Методи інструментального дослідження	72
2.5. Методи статистичних досліджень.....	75
РОЗДІЛ 3	77
АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ, КЛІНІКО-ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТРЕСОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ	77
3.1. Клініко-епідеміологічні характеристики післяопераційного болю.....	77
3.2. Клініко-психофізіологічна оцінка післяопераційного болю	82
3.3. Аналіз маркерів стресу в післяопераційному періоді	88
РОЗДІЛ 4	94
ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ	94
4.1. Визначення факторів ризику персистенції післяопераційного болю.....	94
4.2. Розробка методики прогнозування ризику персистенції післяопераційного болю.....	98
РОЗДІЛ 5	101
ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ НОЦИЦЕПЦІЇ.....	101
5. 1. Аналіз пресорної алгометрії як маркеру формування ноцицепції на етапі трансдукції.....	

5.2. Аналіз показників електронейроміографії як маркеру формування ноцицепції на етапі трансмісії	104
5.3. Аналіз показників електронейроміографії як маркеру формування ноцицепції на етапі модуляції	108
РОЗДІЛ 6	110
ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ	110
6.1. Динаміка клініко-психофізіологічної оцінки післяопераційного болю та маркерів стресу в післяопераційному періоді залежно від тактики післяопераційного знеболення	110
6.2. Динаміка маркерів формування післяопераційного болю на різних етапах ноцицепції залежно від тактики післяопераційного знеболення.....	120
РОЗДІЛ 7	125
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	125
ВИСНОВКИ	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТКИ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ANOVA	–	Однофакторний дисперсійний аналіз
IASP	–	Міжнародна асоціація з вивчення болю
ISI	–	Insomnia Severity Index, індекс тяжкості інсомнії
LANSS	–	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, Лідська шкала ймовірності невропатичного болю
M	–	Середнє арифметичне вибірки
m	–	Стандартна похибка середнього
Me	–	Медіана вибірки
MPQ	–	Багатофакторний опитувальник Мак-Гілла
PGI-I	–	Patients Global Impression, шкала загального враження пацієнта про поліпшення
PSS	–	Perceived Stress Scale, шкала сприйнятого стресу
TENS	–	Черезшкірна електростимуляція нервів
TNF	–	Фактор некрозу пухлин
Q1-Q3	–	Інтерквартильний розмах
БП	–	Больовий поріг
БЦНА	–	Безперервна центральна нейроаксіальна анальгезія
ВАШ	–	Візуальна аналогова шкала
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВНС	–	Вегетативна нервова система
ЕНМГ	–	Електронейроміографія
ІЧВД	–	Індекс числа вибраних дескрипторів
КГ	–	Контрольна група
ММА	–	Мультимодальна аналгезія
НПЗП	–	Нестероїдні протизапальні препарати
НФР	–	Ноцицептивний флексорний рефлекс
ПБ	–	Суб'єктивний поріг болю
ПР	–	Поріг рефлексу
РІБ	–	Ранговий індекс болю
ТБ	–	Толерантність до болю
ЦНС	–	Центральна нервова система

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Біль є важливою проблемою людського існування, а спроби зрозуміти його – одна з найдавніших проблем в історії медицини [1-6]. Дослідження проблеми болю з часом дало розуміння його походження – фізичного та психосоціального, та сприйняття, що може зумовлюватися життєвими обставинами, статтю а супутніми факторами [7, 8]. Ініційована Міжнародною асоціацією з вивчення болю у 1976-1977 рр. група вчених-експертів – неврологів, нейрофізіологів, стоматологів визначила біль «неприємним сенсорним та емоційним відчуттям, пов'язаним з фактичним або потенційним пошкодженням тканин або описаним з точки зору такого пошкодження». Таке визначення було одноголосно прийнято Радою IASP у 2020 році [7]. Неправильне розуміння болю призводить до хибного діагнозу та важливих проблем у багатьох галузях клінічної медицини. Особливої уваги при цьому заслуговує проблема післяопераційного знеболення, оскільки ні широкий вибір медикаментозного і немедикаментозного знеболення, ні впроваджені концепції знеболення не можуть забезпечити повної адекватності післяопераційного знеболення. Як наслідок – продовжується процес оптимізації післяопераційного знеболення на основі мультимодальної аналгезії (ММА). Ефективне лікування післяопераційного болю включає ряд факторів, у тому числі належний контроль і вимірювання болю та знеболення, немедикаментозні методи, такі як відволікання, та збалансована (ММА) з метою забезпечення адекватної аналгезії оптимальною комбінацією лікарських засобів у найменших ефективних дозах [9]. Цей процес ускладнюється сумнівами у клінічній користі ММА, негативним упередженням щодо користі неопіїдних препаратів у лікуванні гострого болю, складнощів з оцінкою болю, зокрема врахуванням інтенсивності болю та виду хірургічного втручання у конкретного пацієнта [10].

З віком нервова система зазнає низки фізіологічних змін – зниження

щільності сірої речовини головного та спинного мозку внаслідок апоптозу, дефіцит нейромедіаторних систем, гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, що призводять до прогресуючого порушення майже всіх видів обміну речовин. Відбуваються зміни і у сенсорних системах, зменшується кількість та розмір соматосенсорних нейронів нервових гангліїв, у периферичних нервах знижується кількість нервових волокон. Біль при цьому є негативним симптомом вікового зниження швидкості проведення збудження та пригніченням вегетативних реакцій, що є наслідком розвитку генералізованої дисфункції периферичних та автономних нервових волокон [11-13]. Таким чином, з віком знижується больова чутливість при незначній тривалості фізіологічних подразників. Поряд із цим зменшення фізіологічного резерву в передачі гальмівних імпульсів може призводити до зменшення переносимості больового синдрому похилому віці [14]. Ортопедичні, вертебрологічні, неврологічні порушення, спричинені віковими змінами, пов'язують з поширеністю больового синдрому у пацієнтів похилого віку. Попри це частота хоча частота звернень за медичною допомогою з цього приводу зменшується, що може бути пов'язане з хронізацією больового синдрому і відношенням пацієнтів до свого стану. Частина населення цього вікового діапазону можуть відчувати біль не лише як реакцію на подразнюючий агент, а й як психосоматичний біль. Хоча психогенний біль у осіб похилого та старечого віку менш поширеним явищем, порівняно з пацієнтами молодших вікових груп, на особливості больових проявів у них значним чином впливають високий рівень тривоги та депресії. Власне інтенсивність болю та емоційний стан осіб похилого та старечого віку асоційовані з прогресуванням нейрокогнітивного дефіциту [15, 16]. У процесі старіння знижується участь автономної нервової системи в адаптаційних процесах організму [17]. Зміни симпатoadреналової системи при старінні виступають як головний механізм вікових порушень адаптації до різних факторів, у тому числі і до гіпоксії, і до психоемоційного навантаження. При старінні розвивається більш виражена реакція симпатoadреналової системи на гіпоксичний стрес. Зниження секреції кортизолу і кортикостерону починається після 70 років, після 80 років їх рівень становить 75%

від їх норми в зрілому віці. У відповідь на інтенсивний біль відбувається гіперсекреція стресорних гормонів – кортизолу та катехоламінів, і як наслідок відбувається реалізація катаболічної відповіді [18-20].

У знеболенні пацієнтів похилого та старечого віку висувуються певні вимоги щодо застосування знеболювальних засобів, дія яких спрямована на максимально ефективну боротьбу з больовим синдромом при мінімально можливих негативних клінічних ефектах. До цієї категорії пацієнтів має застосовуватися багатокомпонентний підхід до лікування болю. Однак вибір препарату, дозування, шляхи введення та тривалість терапії мають бути індивідуалізовані з урахуванням персоніфікованого підходу. Ширшого вивчення для успішної трансляції у практику потребує використання лікарських препаратів чи їх комбінацій, а також нефармакологічних засобів в цій когорті пацієнтів. Невирішеним наразі є і питання персоніфікація післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку з урахуванням вікових нейрофізіологічних особливостей.

Зв'язок роботи з науковими планами і темами. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 Української медичної соматологічної академії (нині – Полтавського державного медичного університету, протокол № 2 від 17.10.2018), на засіданні Проблемної комісії з хірургічних дисциплін Української медичної соматологічної академії (нині – Полтавського державного медичного університету, протокол № 4 від 04.10.2018).

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету «Індивідуалізація анестезіологічного супроводу і інтенсивної терапії пацієнтів з позицій органопротекції» (№0119U103321), «Індивідуалізація анестезіологічного супроводу та інтенсивної терапії з позицій органопротекції у пацієнтів різних вікових груп, а також в екстреній медицині та акушерстві» (№ 0122U200697).

Мета дослідження: підвищення ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку шляхом оптимізації його тактики на

підставі визначення клініко-епідеміологічних, клініко-психофізіологічних, вікових нейрофізіологічних особливостей, ноцицептивних характеристик, факторів ризику та прогнозування персистенції післяопераційного болю.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз клініко-епідеміологічних, клініко-психофізіологічних показників та стресорних характеристик розвитку післяопераційного болю у осіб похилого і старечого віку.
2. Визначити фактори ризику та розробити методику прогнозування персистенції післяопераційного болю у осіб похилого і старечого віку.
3. Уточнити особливості механізмів формування післяопераційного болю у осіб похилого і старечого віку.
4. Розробити на підставі встановлених особливостей механізмів формування післяопераційного болю тактику оптимізації післяопераційного знеболення у осіб похилого і старечого віку та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: післяопераційний біль у пацієнтів похилого і старечого віку.

Предмет дослідження: клініко-епідеміологічні, клініко-психофізіологічні показники та стресорні характеристики розвитку післяопераційного болю; тактика післяопераційного знеболення у осіб похилого і старечого віку

Методи дослідження: аналіз медичної документації та анамнестичних даних; клінічне обстеження; альгометрія; лабораторні методи – дослідження рівнів глюкози крові та кортизолу сироватки крові; інструментальні – проведення електроміографії; клініко-епідеміологічні – візуальна аналогова шкала (ВАШ), багатофакторний опитувальник Мак-Гілла, Лідська шкала оцінки нейропатичного болю, шкала сприйнятого стресу (PSS), індекс тяжкості інсомнії (ISI), Лідську шкалу оцінки нейропатичного болю (LANSS), Шкала загального враження пацієнта про поліпшення (Patients Global Impression (PGI-I)); статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблено уявлення про стратегії лікування післяопераційного болю та особливості організації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку.

Уперше проведено комплексний збір клініко-епідеміологічних параметрів та оцінку маркерів стресу для аналізу особливостей формування больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого та старечого віку.

Уперше проведено клініко-психофізіологічну оцінку больового синдрому і визначення концентрації маркерів стресу у пацієнтів похилого та старечого віку.

Уперше на основі побудови статистичної регресійної моделі було досліджено фактори ризику персистенції болю у пізньому післяопераційному періоді та розроблено математичну модель прогнозування персистенції болю в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого та старечого віку.

Проаналізовано особливості формування больового синдрому на різних етапах ноцицепції, зокрема трансдукції, трансмісії та модуляції за даними тензорної альгометрії верхніх кінцівок й електронейроміографічного дослідження нижніх кінцівок.

Оптимізовано тактику післяопераційного знеболення з використанням мелатоніну шляхом проведення відкритого контрольованого клінічного дослідження.

Практичне значення. Результати роботи впроваджені в науковий процес кафедр анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії № 3 та нервових хвороб Полтавського державного медичного університету, а також у лікувально-діагностичний процес Комунальних підприємств «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», ТОВ «Медичний лікувально-діагностичний центр «Медіон».

Особистий внесок здобувача полягає у визначенні актуальності та виборі основної ідеї за темою дисертаційної роботи. Також самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних сучасної літератури за даною темою, сформульовано мету та завдання дослідження, сплановано дизайн дослідження. Дисертант також приймав безпосередню участь у лікуванні хворих та спостереженні. Здобувач самостійно провів аналіз одержаних результатів, написав всі розділи дисертації.

Апробація результатів роботи. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях, а саме: одинадцятому Британсько-українському симпозіумі (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (17–20 квітня 2019 року, м. Київ), Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (16–18 жовтня 2019 р., м. Київ).

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 6 наукових працях, з яких: 3 публікації, що опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України; 1 публікація, що опублікована в науковому періодичному виданні наукометричної бази Scopus (Q 2) з наряду, з якого підготовлено дисертацію; 2 публікації у збірках матеріалів науково-практичних заходів.

Отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 168 сторінках комп'ютерного тексту, що складається з анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, додатків.

Текст дисертації містить 9 таблиць, 32 рисунки.

Список літератури, представлений на 18 сторінках, включає 166 літературних джерел (6 – кирилицею, 160 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ І ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ НОЦИЦЕПЦІЇ І АНТИНОЦИЦЕПТИВНОГО ЗАХИСТУ З ПОЗИЦІЇ СУЧАСНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ПОХИЛОГО ВІКУ ВІКУ

1.1. Сучасні уявлення про біль, механізми ноцицепції і антиноцицептивного захисту

1.1.1 Визначення, класифікація та епідеміологічні характеристики болю

Біль – це суб'єктивне сприйняття, що виникає внаслідок трансдукції, трансмісії та модуляції сенсорної стимуляції, що минає через «фільтр» генетичних особливостей індивіда та його попереднього досвіду. Це сприйняття змінюється в подальшому відповідно до фізіологічного стану організму людини, його уявлень, очікувань, настрою в даний момент та соціокультурного оточення – власного нейроматриксу організму [15]. Біль забезпечує цілісність організму, оскільки є універсальним сигналом небезпеки, і відіграє значну адаптивну функцію. Згідно з Міжнародною асоціацією по вивченню болю (IASP), біль – це неприємне сенсорне та емоційне переживання, яке пов'язане з істинним чи потенційним ушкодженням тканин або описується в термінах такого ураження. Багато людей відмічають біль за відсутності тканинних ушкоджень чи інших патофізіологічних змін. Зазвичай це відбувається внаслідок певних психологічних змін. Саме тому це визначення уникає зв'язку з безпосереднім ураженням і розглядає біль не лише як збудження, яке виникає в ноцирецепторах та ноцицептивних шляхах через ушкоджуючі стимули. Це завжди психологічний стан, навіть незважаючи на те, що в більшості випадків має безпосередню фізичну [14].

У Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду біль класифікують залежно від його локалізації і супутнього захворювання. Виключенням є гострий, хронічний та постійний біль, які не зазначені в інших рубриках, і включені до R52 (R52.0, R52.1, R52.2, R52.9).

В клінічній практиці зустрічається 4 основних типи болю:

1. Транзиторний біль пов'язаний з активацією ноцицепторів при відсутності пошкоджуючого фактора (укол голкою). Він зустрічається у повсякденному житті та рідко стає причиною звернення за медичною допомогою.

2. Гострий біль, пов'язаний з тканинним ушкодженням та активацією ноцицепторів, інформація від яких надходить по аферентним шляхам до вставних нейронів задніх рогів спинного мозку та прямує висхідними волокнами до головного мозку, де і формується процес сприйняття. При загоюванні вогнища ураження відбувається нормалізація функції ноцицепції, зазвичай швидше ніж безпосередньо загоювання.

3. Хронічний онкологічний біль як наслідок тривалого ушкодження тканин в результаті прогресування захворювання або проведеного лікування переважно на термінальних стадіях.

4. Хронічний неонкологічний біль – самостійне захворювання з первинним процесом в соматичній сфері та вторинною дисфункцією в периферичній та/або центральній нервовій системі за участі особистісно-патологічних механізмів. Експерти IASP вважають біль хронічним за умови його тривалості понад 3 місяців [21].

Механізми болю та їх прояви можуть бути наступними:

1. Ноцицептивний:

- відбиті болі;
- артралгії;
- міалгії;
- міофасціальний синдром (тригерні точки);

2. Нейропатичний:

- альгонеуродистрофія;

- алкогольна нейропатія;
 - постгерпетична невралгія;
 - тунельний синдром;
 - діабетична нейропатія.
3. Психогенний:
- невідповідність скарг та об'єктивних ознак болю;
 - міграція болю;
 - неефективність знеболюючого лікування;
 - численні «кризи» [22].

З позиції патофізіології прийнято розрізняти ноцицептивний, нейропатичний та змішаний типи болю. Ноцицептивний біль виникає внаслідок дії подразника на периферичні больові рецептори, що розташовані різних тканинах організму. Такими подразниками можуть бути екзогенні (механічні, термічні та ін..) та ендогенні (запалення, спазм) фактори. Ноцицептивний біль частіше є гострим і виконує захисну функцію, тобто виступає у якості сигналу, що попереджає про небезпеку організму [23, 24].

В свою чергу, ноцицептивний біль поділяється на вісцеральний та соматичний. Так вісцеральний пов'язаний з порушенням функції внутрішніх органів, наприклад, печінкова і ниркова кольки, епігастральний біль при захворюваннях шлунково-кишкового тракту тощо [25].

Невропатичний біль, що виникає в результаті пошкодження або дисфункції структур периферичної або центральної нервової системи, на відміну від ноцицептивного (фізіологічного) болю при пошкодженнях тканин організму не має захисного характеру, а є хронічним дезадаптуючим станом із супутніми сенсорними, вегетативними і трофічними розладами [26].

Психогенний біль виникає за відсутності будь-якого органічного ураження, яке дозволило би пояснити інтенсивність болю і пов'язані з ним функціональні порушення. Вважають, що наявність виключно психогенного болю є дискусійною, але особистісні якості пацієнта можуть впливати на формування больового відчуття [27].

Він відрізняється також неадекватною реакцією на біль. Якщо біль триває роками, не пов'язаний з фізіологічними функціями і у хворого відсутні патологічні зміни, якими можна було б його пояснити, можна припускати психогенний генез больових відчуттів [28].

У клінічній практиці часто доводиться зустрічатися зі змішаними формами больових синдромів, що доцільно відображувати в діагнозі для визначення лікувальної тактики, оскільки на різні види болю впливають різні види терапії [29].

Біль найчастіше є причиною зниження якості життя пацієнтів при різних патологічних процесах та може бути як основним, так і єдиним симптомом захворювання. За даними ВООЗ, масштаб розповсюдженості больового синдрому в економічно розвинутих країнах світу цілком відповідає рівню пандемії. Епідеміологічні дослідження останніх років, що проведені в США, Англії, Франції, Норвегії, Данії, Фінляндії, Швеції, Іспанії та ін., свідчать про те, що від болю страждає від 7 до 64% населення [30].

На особливості сприйняття та чутливість до болю впливають етнічні, демографічні фактори, вік та стать пацієнта. Нині дослідження вікових та гендерних особливостей у сприйнятті болю виділяється як один з нових підходів до проблеми його лікування. Вчені вважають, що однією з причин різної чутливості до болю у чоловіків та жінок є гормональні відмінності [31].

Наявні свідчення того, що близько 13% населення похилого і старечого віку відчувають біль не лише як реакцію на подразнюючий агент, а й як психосоматичний біль [32].

За даними сучасних досліджень у пацієнтів старше 65 років кількість безбольових інфарктів та виразок збільшується, що свідчить про зниження больового сприйняття у людей похилого віку. При цьому в них знижена пластичність центральної нервової системи (ЦНС), що виявляється у сповільненому відновленні та збільшенні тривалості болю після ушкодження тканини [33].

1.1.2 Теорії болю

Перша теорія болю була запропонована наприкінці XIX століття М. Фреєм і мала назву «теорія специфічності» [34]. Вона полягала у тому, що існують специфічні больові рецептори та аферентні больові шляхи, які передають збудження до головного мозку [35, 36]. В той самий час А. Гольдштейнер сформулював альтернативну концепцію – «теорію інтенсивності», яка свідчила, що будь-який стимул може викликати біль при досягненні певної величини. Іншими словами – біль вважався результатом сумації просторових та часових неспецифічних імпульсів, а не наслідком впливу на будь-які специфічні ноцицептивні структури [37-39].

Однією з найбільш плідних концепцій механізмів болю вважається «теорія розподілу імпульсів» [40]: «ворітна теорія» болю або «теорія ворітного контролю». Однак слід відмітити, що анатомічні та фізіологічні основи донині недостатньо вивчені [41]. Автори вважали, що больовий імпульс викликає «особливий хід нервових імпульсів», який відрізняється від такого при подразненні нервових закінчень «неушкоджуючими» факторами. Значну роль при цьому відіграють асоціативні нейрони желатинозної субстанції задніх рогів спинного мозку. Відомо, що відкриття воріт відбувається за участю субстанції Р, брадикініна, простагландинів тощо, а закриття їх – за участю енкефалінів, що гальмують реалізацію больової аферентації алгогенних біологічно активних речовин [42].

Суттєві міжіндивідуумні відмінності в реакціях організму на пошкодження пов'язують і з генетичними факторами, що стало підставою для формування «генної теорії болю». Зміни в генах, що кодують ряд прозапальних цитокінів – інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин (TNF) – розглядаються як можливі учасники процесу хронізації болю. Тому значну увагу приділяють поліморфізму генів, що відповідають за синтез індукцибельної синтази оксиду азоту, фактору роста нервів та рецепторів до брадикініну. Іншими словами, дослідження

вказують на існування генетичної детермінованості, яка проявляється у формі «неадекватної» реактивності організму на ушкодження та дисфункцію центральних структур нервової системи, які модулюють [43].

Досить відомою є багатофакторна концептуальна модель J. D. Loeser [44], згідно з якою першим рівнем больового сприйняття виділяють ноцицепцію, тобто імпульсацію від рецептивного поля. Внаслідок інтеграції ноцицептивних сигналів на рівні спинного мозку формується наступна ланка – біль. Страждання описується як негативне відчуття, яке генерується в ЦНС і модулюється емоційними ситуаціями. Найвищим рівнем в ієрархії визначають больову поведінку – моторно-мотиваційну відповідь організму, яка регулюється усіма складовими.

Нещодавно Мелзак розширив теорію «ворітного контролю» і об'єднав її зі стресовою теорією Сельє, створивши теорію нейроматриксу. У ній припускається, що багатопланове переживання болю пов'язано з характерними патернами нервових імпульсів, які виробляються широко поширеною нейронною мережею, що утворює безпосередньо «власний нейроматрикс організму». Хоча він генетично детермінований, його стан модифікується під впливом сенсорного досвіду та навчання. Інша важлива характеристика цієї теорії полягає у припущенні про те, що патерни нервових імпульсів запускаються не лише сенсорним входом, а й центрально, незалежно від периферичної стимуляції [45].

Невід'ємною частиною розвитку больового синдрому є психологічні фактори, адже сучасну людину неможливо виділити з її оточуючого середовища – сім'ї, робочого колективу та суспільства в цілому. З метою врахування таких факторів, як страх, тривога, депресія, було розроблено біопсихосоціальну концепцію болю. Відповідно до останньої біль – це результат динамічної взаємодії біологічних, психологічних та соціокультурних факторів. При цьому питома вага даних факторів може змінюватися на різних стадіях. Біологічні фактори можуть ініціювати, підтримувати та модулювати фізичні порушення, в той час як психологічні змінні впливають на оцінку та сприйняття внутрішніх фізіологічних ознак, а соціальні формують поведінкові реакції пацієнтів на

переживання фізичних ушкоджень. В той же час, психологічні фактори впливають на синтез гормонів, біохімічні процеси в головному мозку та стан вегетативної нервової системи, що призводить фізичної адаптації [46].

1.1.3 Етапи і механізми ноцицепції

Ноцицепція – це фізіологічний механізм нейронального кодування та передачі ушкоджуючи стимулів, який не описує її емоційну складову, і реалізується за рахунок елементів ноцицептивної системи. Ноцицептор – це сенсорний рецепт, що відповідає за передачу пошкоджуючих імпульсів. Кодування останніх відбувається центральними та периферичними нейронами – ноцицептивними [47].

За сучасними уявленнями процес ноцицепції включає трансдукцію, трансмісію, модуляцію та перцепцію. На теперішній час серед хімічних речовин трансдукції найбільше значення відводиться альгогенам, до яких належать гістамін, серотонін, брадикініни, лейкотрієни, простагландини, оксид азоту, субстанція Р та нейрокінін А. При виділенні цих речовин в мінімальних концентраціях відбувається їх селективне зв'язування з відповідними рецепторами на мембрані периферичних ноцицептивних нейронів, в результаті чого підвищується проникливість Ca^{2+} та Na^{+} через іонні канали та розвивається деполяризація.

Відповідно до механізму збудження розрізняють механоно-, термо- та полімодальні ноцицептори, які продовжуються у волокна двох типів А та С. А-дельта-волокна проводять імпульси з частотою 3-50 м/с і відповідають за так званий швидкий біль, наприклад, колючого характеру, а С-волокна – більш повільні зі швидкістю 0,5-2,5 м/с і відповідно сигналізують про повільний, тривалий біль, що нерідко піддається хронізації. У шкірі локалізуються високо порогові А-дельта-механоно-, А-дельта-механотермо- та С-полімодальні ноцицептори, у м'язах та суглобах – А-дельта ноцицептори та ноцицептори С-

аферентів. А-дельта-механотерморорецептори, в свою чергу, поділяються на два типи: перший розташовується у шкірі, яка не покрита волосами, а другий – у тій, яка має волосяний покрив. У вісцеральних органах виділяють 3 види ноцицепторів: високопорогові механоноцицептори А-дельта- та С-аферентів, рецептори «інтенсивності» та «мовчазні» ноцицептори, які за механізмом збудження виступають полі модальними і можуть активуватися наступними стимулами:

- механічними, термічними і хімічними (42%);
- механічними і термічними (31%);
- механічними і хімічними (27%) [48-52].

Трансмісія – це процес поширення ноцицептивного імпульсу через первинно чутливий нейрон від місця ушкодження до спинного мозку, а потім до стовбура мозку та таламуса через передньобоківі канатики. Далі неоспіноталамічний шлях (латеральна частина) через латеральні відділи таламуса входить у I та II сомато-сенсорні зони кори головного мозку. Таким чином досягається чітка соматотопічна передача больової та тактильної інформації щодо характеру периферичного стимула (місце, локалізація, поширеність, інтенсивність та тривалість). Закінчується цей шлях у вентролатеральному та задньому таламусі. Медіальний (палеоспіноталамічний) шлях з численними синапсами в ретикулярній формації, медіальному відділі таламуса, перакведуктальній сірій речовині таламуса через різні відділи кори проводить імпульси до лімбічної системи, і, як наслідок, бере участь у формуванні хронічного болю та супрасегментарних рефлексорних відповідей. В результаті утворюються специфічна система болю (вентробазальні ядра таламуса) та неспецифічна (інтраламінарні та медіальні ядра таламуса). Аналіз та дискримінаційна відповідь відбувається за рахунок верхньої тім'яної частки та постцентральної звивини через задню ніжку внутрішньої капсули та таламус [53].

Модуляція – це процес модифікації больової інформації при трансмісії ноцицептивної системою з включенням антиноцицепції. Дана система пов'язана з емоційним станом людини та модуляцією болю через систему ендогенних

опіюїдних пептидів при стимуляції відповідних зон мозку з подальшою аналгезією. Центри низхідної моделюючої системи знаходяться в перивентрикулярній та перакведуктальній сірій речовині, дорсолатеральному відділі моста, ядрі шва, росостровентральному відділі довгастого мозку.

Перцепція – це фінальний процес, при якому трансдукція, трансмісія та модуляція, взаємодіючи з індивідуальними фізіологічними, генетичними, соціальними, психологічними, культуральними та іншими особливостями особистості, створюють кінцеве суб’єктивне емоційне відчуття, яке сприймається людиною як біль [54].

1.1.4 Системні больові реакції

У формуванні системної больової реакції організму беруть участь не тільки структури нервової системи. Тому, больова реакція – інтегративна реакція практично всіх структур головного мозку і багатьох функціональних процесів, що відбуваються в організмі і забезпечують активацію його адаптаційних механізмів. На відміну від ноцицепції, біль – це не тільки сенсорна модальність, а й відчуття, емоція і своєрідний психічний стан. Як психофізіологічний феномен він формується на основі інтеграції болю і антиноцицептивних систем і механізмів головного мозку [55-62].

Проте, не менш важливе значення у розвитку даного процесу відіграють зміни в інших системах організму. Так відомо, що гострий біль підвищує ригідність м’язів грудної клітки і передньої черевної стінки, що призводить до зменшення дихального об’єму, життєвої ємності легень, функціональної залишкової ємності та альвеолярної вентиляції. Внаслідок цього виникають гіпоксемія і зниження оксигенації крові. Утруднене відкашлювання на тлі больового синдрому призводить до порушення пасажу бронхіального секрету, що спричиняє виникнення ателектазів з розвитком легеневої інфекції.

Поряд з цим біль супроводжується гіперактивністю симпатичного відділу нервової системи, що клінічно виявляється тахікардією, гіпертензією та

підвищенням периферичного судинного опору [63]. Симпатична активація може зумовлювати гіперкоагуляцію і, відповідно, підвищувати ризик тромбоутворення. На такому тлі при супутній кардіальній патології у пацієнтів з недостатністю коронарного кровообігу існує високий ризик різкого підвищення потреби міокарда в кисні з розвитком гострого інфаркту міокарда. З розвитком ішемії подальше зростання частоти серцевих скорочень і підвищення АТ збільшують потребу міокарда в кисні і розширюють зону ішемії.

Активація вегетативної нервової системи на тлі больового синдрому підвищує тонус гладенької мускулатури кишечника зі зниженням перистальтики і розвитком післяопераційного парезу.

Інтенсивний біль є одним із чинників реалізації катаболічної гормональної відповіді на травму: затримки води і натрію внаслідок збільшення секреції антидіуретичного гормону та альдостерону, а також гіперглікемії за рахунок гіперсекреції кортизолу та адреналіну. Післяопераційна гіперглікемія підвищує вірогідність інфікування рани і сповільнює її загоєння. Негативний азотистий баланс у післяопераційному катаболічному періоді збільшується за рахунок гіподинамії, відсутності апетиту і порушення звичайного режиму харчування [64].

1.1.5 Системи антиноцицепції

Антиноцицепція – система контролю болю, яка регулює активність ноцицептивних систем та запобігає їх надмірній збудливості, модулюючи передачу подразнення полісинаптичними системами. Концепція антиноцицептивної системи полягає у розвитку загальнобіологічного принципу антагоністичної регуляції [65].

Антиноцицептивна система формується на різних рівнях ЦНС та представлена сегментарним та центральними рівнями контролю, а також гуморальними механізмами – опіоїдною, моноамінергічною (норадреналін-, дофамін-, серотонінергічною), холін- та ГАМК-ергічними, канабіноїдною та

орексиновою системами. Структури, що належать до цієї системи, включають певні зони центральної сірої речовини, покрівлі мозку, мигдалеподібного тіла, гіпокампа, ядер мозочку, ретикулярної формації, які, в свою чергу, відповідають за низхідний цереброспінальний контроль шляхом стимуляції гальмування нейронів спинного мозку [66]. На сегментарному спінальному рівні відбувається певна модуляція ноцицептивної аферентації, яка реалізується впливом низхідних антиноцицептивних систем на різні опіатні, адренергічні, пуринові та інші рецептори, розміщені на нейронах заднього рогу [67].

Дана система вмикає захисні механізми ендогенної аналгезії у вигляді активації нейрональних систем з підвищенням обігу медіаторів в структурах з антиноцицептивними функціями. Механізм аналгезії базується на блокуванні нервової імпульсації пре- та постсинаптичних мембран нейрохімічним шляхом [68-70].

На сьогоднішній день виділяють три найважливіших механізми антиноцицепції:

1. Надходження аферентної інформації в задні роги спинного мозку по волокнам тактильної, температурної та глибокої чутливості.
2. Низхідні гальмівні впливи ЦНС на рівні задніх рогів спинного мозку (енкефалін-, серотонін-, норадреналінергічні).
3. Гуморальні механізми антиноцицепції (утворення речовин, які блокують передачу больових імпульсів і, як наслідок, формування больового відчуття) [71].

Важливим елементом антиноцицептивної системи є власні ендогенні опіодні олігопептиди – ендорфіни, енкефаліни та динорфіни, які вивільняються секреторними гранулами клітин головного мозку у відповідь на активацію катехоламінів, і зв'язуються з опіатними рецепторами та призводять до пре- та постсинаптичного гальмування в ноцицептивній системі, внаслідок чого розвивається аналгезія. Окрім цього, виявлені і неопіатні речовини, що беруть участь у купіруванні основних видів болю. Останні дослідження свідчать, що при стимуляції дофамінергічних структур мозку (*corpus striatum*, *nucleus accumbens*,

передня частина покрівлі) або введення інгібіторів зворотнього захоплення дофаміну підвищує активність зазначених структур і послаблює прояви болю. Навпаки, зниження концентрації дофаміну супроводжується гіпералгезією [72].

Гама-аміномасляна кислота регулює больову чутливість, пригнічуючи емоційно-поведінкові реакції. На пресинаптичних ноцицептивних терміналях ГАМК пригнічує надлишкове вивільнення глутамату та субстанції Р, блокуючи таким чином надходження больового імпульсу в ЦНС, в результаті чого запобігає гіпералгезії та алодинії [73].

Агоністи опіоїдних рецепторів індукують синтез норадреналіну у супраспінальних, спінальних та периферичних зонах. Ендогенне виділення норадреналіну може спричиняти антиноцицептивний ефект шляхом активації $\alpha 2$ -адренорецепторів. Ця взаємодія між опіоїдною та адренергічною системами може бути альтернативним механізмом периферичної антиноцицепції опіоїдів [74].

В останні роки важливе значення в антиноцицепції приділяється ендогенним канабіноїдам, реалізація ефектів яких відбувається за рахунок зв'язку з CB1 та CB2 рецепторами. Найбільш висока концентрація CB1-рецепторів в ЦНС, особливо у фронто-лімбічних структурах мозку. Збудження цього типу рецепторів призводить до гальмування синтезу глутамату і зниження передачі больового імпульса. CB2-рецептори знайдені на імунокомпетентних клітинах, збудження яких викликає пригнічення імунітету. При цьому відмічається зниження функціонального зв'язку між мигдалиною та первинною соматосенсорною корою [75].

Відомо, що електростимуляція нейронів ядра шва, більшість з яких є серотонінергічними, викликає стан аналгезії, який не знімається антагоністами опіоїдних рецепторів. Це дозволяє зробити висновок про наявність самостійної антиноцицептивної ролі серотонінергічної системи шва стовбуру мозку.

Загалом в діяльності антиноцицептивної системи розрізняють кілька механізмів, що відрізняються за нейрохімічною природою та тривалістю дії:

1. Терміновий – активується безпосередньо дією больових стимулів і реалізується за участю структур низхідного гальмівного контролю та активацію

серотонін-, норадреналін- та опіоїдергічних систем, які входять до складу ядер шва, ретикулярної формації та перакведуктальної сірої речовини відповідно. За рахунок термінового механізму реалізується конкурентна анальгезія, тобто пригнічення больової реакції на стимул у випадку, коли одночасно діє інший, більш сильний стимул на іншу рецептивну зону.

2. Короткотривалий – активується при короткочасному впливі на організм ноцигенних факторів. Його центр розташовується у вентромедіальних ядрах гіпоталамуса і вмикається при спільному впливі ноцицептивного та стресогенного факторів.

3. Тривало діючий – активується при тривалій дії ноцигенних факторів за рахунок супраоптичних та латеральних ядер гіпоталамуса, і за хімічною природою є переважно опіоїдним.

4. Тонічний – забезпечує постійну активність антиноцицептивної системи, за рахунок постійної гальмівної дії на ноцицептивні структури, навіть за відсутності подразника [76].

Однією з ланок гуморальної регуляції ноцицептивної системи є епіфізарний гормон мелатонін. Він грає важливу роль в сприйнятті і контролі болю. Добові коливання в сприйнятті болю були описані і у тварин, і у людини. Так, М. Laikin і співавт. [77] повідомляли, що інтенсивність болю у пацієнтів в темний час доби знижується, а у здорових людей в нічний час визначається пролонгована латенція у відповідь на больову стимуляцію, що наштовхнуло дослідників на думку про можливий зв'язок зазначених феноменів з високим нічним рівнем мелатоніну і його анальгетичними можливостями.

В експериментальних роботах мелатонін продемонстрував дозозалежний анальгетичний ефект щодо ноцицептивного і нейропатичного болю. У клінічних дослідженнях мелатонін проявив себе як речовина зі значним анальгетичним впливом при таких хронічних больових синдромах, як фіброміалгія, мігрень, головний біль напруження, кластерний головний біль, синдром подразненого кишечника і ін. [78].

Механізм активності при болю достеменно не вивчений і, напевно,

відрізняється при різних типах. Наприклад, при кластерному головному болю та мігрені його ефект може бути зумовлений опосередкованою дією на гіпоталамус, у супрахіазматичних ядрах якого виявляються мелатонінові рецептори I та II типів. З іншого боку анальгетичний ефект даного хронобіотика може зумовлюватися покращенням сну. Багато досліджень вказують на його протизапальні та антиноцицептивні властивості, що не пов'язані з його основною дією [79-81].

1.2. Сучасні стратегії лікування післяопераційного болю

Ефективне лікування післяопераційного болю включає ряд факторів, у тому числі належний контроль і вимірювання болю та знеболення, немедикаментозні методи, такі як відволікання, та збалансована (мультиmodalьна) анестезія (ММА) з метою забезпечення адекватної аналгезії оптимальною комбінацією лікарських засобів у найменших ефективних дозах [9]. Проте широкому впровадженню ММА заважає низка бар'єрів, серед яких сумніви в клінічній користі ММА, недостатньо ефективна комунікація з пацієнтом, негативне упередження щодо користі неопіоїдних препаратів в лікуванні гострого болю, складності з оцінкою болю тощо.

Мультиmodalьна анестезія включає використання двох та більше анальгетиків, які діють за різними механізмами, для досягнення оптимального знеболюючого ефекту без збільшення побічних ефектів порівняно з підвищеними дозами одного препарату. Наприклад, епідурально опіати можуть бути введені в комбінації з місцевими анестетиками; внутрішньовенно опіати можна вводити в комбінації з НПЗП, які потенціюють їх ефект. Мультиmodalьна анестезія є методом вибору всюди, де це можливо; в основі його лежить використання парацетамолу (або метамізолу) і НПЗП для болю низької інтенсивності з опіоїдними анальгетиками та/або місцевою/регіонарною аналгезією для середньої і високої інтенсивності болю. З метою досягнення оптимального рівня знеболення меншими дозами препаратів застосовуються препарати різних груп з врахуванням інтенсивності болю та виду хірургічного втручання у конкретного пацієнта [10,

82-85].

Зважаючи на подібність механізмів знеболення, за показаннями до призначення парацетамолу може бути застосовано метамізол в еквівалентних дозах. НПЗП повинні використовуватись при лікуванні гострого болю для попередження та усунення гіпералгезії і для лікування болю як основна терапія, а також у комбінації з опіатами, парацетамолом та регіонарними методами знеболення. Міжнародні дослідження довели, що внутрішньовенний парацетамол має бути аналгетиком вибору для всіх пацієнтів, яким не проводиться епідуральна анестезія в післяопераційному періоді. Він вводиться під час операції, за 30 хв до закінчення хірургічного втручання, після чого повторні інфузії здійснюються кожні 6 год. Загальна добова доза у дорослих становить 4 г. Використання парацетамолу та його комбінацій з іншими аналгетиками дозволяє підвищити ефективність аналгезії післяопераційних втручань в різних областях хірургії, зменшити потребу в опіоїдах, більш повно реалізувати стратегію ММА, нівелювати деякі побічні ефекти інших аналгетиків і підвищити загальну безпеку аналгезії [86-89]. Однак необхідно враховувати ризики ускладнень з боку травної системи, нирок, гемодинаміки (особливо при поєднанні та системи дихання з іншими препаратами, що впливають на гемостаз) та дихальної системи (у пацієнтів з анамнезом бронхіальної астми) при призначенні НПЗП. У пацієнтів з високими ризиками застосування НПЗП слід розглянути використання специфічних інгібіторів ЦОГ-2 (парекоксиб) [90-95].

Разом із системним введенням НПЗП або парацетамолу, слабких опіатів та ненаркотичних анальгетиків може бути потреба у введенні ад'ювантів. До них належать кетамін і клонідин. Клонідин можна вводити перорально, внутрішньовенно або перинеурально в комбінації з місцевими анестетиками. Проте можливі значні побічні ефекти. Найбільш загрозливі з них – гіпотонія і седативний ефект. Більш селективним центральним альфа-2-адреноблокатором є дексмедетомідин. Порівняно з клонідином він більш керований і викликає меншу кількість небажаних явищ та ускладнень. Дексмедетомідин має суттєві переваги перед клофеліном при застосуванні в періопераційному періоді за показниками

ефективності та безпечності, зважаючи на селективність впливу на альфа-2-адренорецептори.

У пацієнтів з високим ризиком нейропатичного болю в післяопераційному періоді доцільно розглянути періопераційне призначення прегабаліну/габапентину, особливо в онкологічних хворих. При цьому важливо враховувати протипоказання та можливі ризики від їх застосування.

Однією з найефективніших форм післяопераційного знеболення є безперервна центральна нейроаксіальна анальгезія (БЦНА), але вона також одна з найбільш інвазивних. Проте БЦНА залишається методом вибору при операціях на органах грудної та черевної порожнини, в ортопедичній хірургії, коли іншими видами знеболення не вдається досягти адекватної анальгезії [96].

Варіантом вибору БЦНА є безперервна епідуральна анестезія. Післяопераційна епідуральна анальгезія зазвичай досягається завдяки поєднаній тривалій дії місцевого анестетику й опіоїдів у розведеній концентрації. Безперервна спінальна анальгезія – застосовується обмежено в окремих випадках, хоча потребує меншого досвіду у техніці виконання. При цьому перевага надається місцевим анестетикам тривалої дії, оскільки вони рідше призводять до тахіфілаксії. Методика проведення епідуральної анальгезії включає в себе:

1. Безперервну інфузію: технічно простий метод, який не вимагає значного втручання. Однак, імовірно, кумулятивна доза місцевого анестетику та ризики побічних ефектів будуть вищими порівняно з іншими техніками.

2. Періодичне (болюсне) введення анестетику: потребує контакту між пацієнтом і персоналом, збільшує навантаження на персонал, пацієнти повинні чекати на знеболення.

3. Контрольована пацієнтом епідуральна анальгезія: найбільше задовольняє пацієнтів і дозволяє знизити дози анестетиків порівняно з безперервною інфузією. Проте вона вимагає спеціального інфузійного насоса і точної постановки катетера для досягнення оптимальної ефективності.

Сьогодні все частіше використовується безперервна блокада периферичних нервів, оскільки вона забезпечує більш вибіркову післяопераційну анальгезію і

може знизити потребу в опіоїдах. Блокада периферичних нервів дозволяє уникнути побічних ефектів, що можуть з'являтися при нейроаксіальній аналгезії, таких як гіпотонія і моторний блок з обмеженою рухливістю та пропріоцепцією, і ускладнень, таких як епідуральна гематома, епідуральний абсцес і парапарез.

Застосування регіонарних методів знеболення рекомендовано розпочинати до хірургічного розрізу, оскільки це суттєво покращує якість знеболення в періопераційному періоді. У післяопераційному періоді слід віддавати перевагу безперервним методам епідуральної аналгезії та подовженій блокаді периферичних нервів. При застосуванні безперервних методів регіонарної аналгезії місцевим анестетиком персонал повинен бути обізнаний із симптомами інтоксикації місцевим анестетиком, а також тактикою лікування при її розвитку.

У ранньому післяопераційному періоді однією з основних причин неадекватного знеболювання є рутинне застосування опіоїдних аналгетиків "при болях" або у вигляді "планових" ін'єкцій в стандартних дозах. Психологічні та особистісні особливості пацієнта, його клінічний стан, необхідність лікарів або медсестри оцінювати інтенсивність болю та обирати дозу анальгетика - далеко неповний перелік причин, що ускладнюють підбір ефективної дози анальгетика в післяопераційному періоді.

Важливим напрямком оптимізації ефективності знеболювальної терапії нині стала розробка нових способів і методів надходження аналгетичних засобів в організм. Поряд з традиційними способами введення опіоїдних аналгетиків - внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, в даний час застосовуються трансдермальні наклейки (фентаніл, бупренорфін), інтраназально спреї (буторфанол), таблетовані форми з пролонгованим дією (трамадол) і т.д. До сучасних методів знеболювання слід віднести контрольовану пацієнтом аналгезію. Аналгезія, контрольована пацієнтом ("на вимогу") є альтернативою традиційному знеболенню "за показаннями" або плановому призначенню анальгетика [97].

Поряд з фармакологічною корекцією больового синдрому у клінічній практиці широко застосовуються немедикаментозні методи лікування болю.

Наприклад, холод/лід використовується в ортопедичній хірургії після операцій на коліні як у лікарні, так і вдома [98]. Однак його застосування в інших випадках не має доказових результатів. Документального підтвердження ефективності акупунктури в післяопераційному знеболенні не існує, проте вона може бути ефективною для зменшення нудоти і блювання. Проте, клінічні дослідження, проведені у Пекінському столичному університеті, доводять, що акупунктурна терапія ефективно полегшує післяопераційний дискомфорт, пов'язаний із закладенням носа після оперативного втручання, та покращила якість сну протягом перої ночі після операції [99].

Сучасні дослідження відмічають ефективність черезшкірної електростимуляції нервів (TENS). Деякі режими стимуляції TENS ефективні при гострих больових синдромах. Так доведено ефективність використання даного методу з метою знеболення у кардіохірургічних пацієнтів.

Також доведеним є гірший результат знеболення у пацієнтів при порушеннях сну, тому організаційні нефармакологічні методи, що сприяють покращенню сну (наприклад, режим тиші та мінімізація терапії в нічний час) повинні розглядатися як складова післяопераційного знеболення [100].

1.3. Проблемні питання обґрунтування організації післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого похилого віку

1.3.1. Функціональні особливості систем ноцицепції і антиноцицепції

З точки зору фізіологічного старіння на больові відчуття впливають структурні, нейрохімічні та функціональні зміни периферичної та центральної нервової систем, які беруть участь в трансмісії ноцицептивної аферентації. Фізіологічні зміни, які відбуваються в нервовій системі людини з віком, проявляються у зниженні щільності сірої речовини головного та спинного мозку внаслідок апоптозу, дефіциту нейромедіаторних систем, гіпоталамо-гіпофізарної недостатності, що призводить до прогресуючого порушення майже всіх видів обміну речовин [11].

Сприйняття сенсорними системами з віком погіршується внаслідок зниження кількості відповідних рецепторів. Кількість та розмір соматосенсорних нейронів нервових гангліїв також зменшується. У периферичних нервах відмічено зниження кількості нервових волокон, та їх валлеровське переродження, що нагадує патологічні зміни при полінейропатіях [12]. В результаті розвивається генералізована дисфункція периферичних та автономних нервових волокон, що проявляється у зниженні швидкості проведення збудження та пригніченням вегетативних реакцій. Виділяють негативні та позитивні симптоми. До негативних належать зниження чутливості, гіпорекфлексію, сенситивну атаксію, м'язову слабкість та атрофію, вегетативні та тазові порушення, а до позитивних – парестезії, оніміння, біль, алодинію та крамπίї. Так сенситизація ноцицептивної системи характеризується появою позитивної симптоматики та центральною дезінгібіцією [13].

Психофізичні дослідження з використанням фізіологічних подразників вказують на зниження больової чутливості з віком, особливо при їх незначній тривалості. Описано особливості ноцицептивної трансдукції, що полягають у переважній передачі імпульсу С-волоконми в осіб похилого віку та А-дельта-волоконми у молодих. При цьому блокування А-дельта-волокон у молодих людей нівелює вищевказані відмінності. З іншого боку, зменшення фізіологічного резерву в передачі гальмівних імпульсів може призводити до в зменшення переносимості больового синдрому похилому віці [101].

Серед популяції похилого віку значно поширені больові синдроми, що пов'язані з ортопедичними, вертебрологічними та неврологічними порушеннями, хоча частота звернень за медичною допомогою з цього приводу зменшується, що може бути пов'язане з хронізацією больового синдрому і відношенням пацієнтів до свого стану. Наявні свідчення того, що близько 13% населення похилого і старечого віку відчувають біль не лише як реакцію на подразнюючий агент, а й як психосоматичний біль. Значно впливають на особливості больових проявів у пацієнтів похилого та старечого віку високий рівень тривоги та депресії, незважаючи на те, що окремо психогенний біль у даної групи хворих

зустрічається рідше порівняно з молодим віком. Відзначено наявність чіткого зв'язку між рівнем депресії та тривоги і їх впливом на інтенсивність болю [15, 102, 16].

Загалом в осіб похилого та старечого віку інтенсивність болю, ступінь дезадаптації та емоційний стан асоційовані зі ступенем когнітивного зниження. Клінічні дослідження свідчать, що рівні больового порогу в осіб з когнітивною дисфункцією та при нормальному старінні однакові, однак поширеність та інтенсивність больових розладів та вживання анальгетичних препаратів знижуються з прогресуванням нейрокогнітивного дефіциту.

1.3.2. Анатомо-функціональні особливості системних больових реакцій

При старінні симпатичні та парасимпатичні впливи на вісцеральні функції слабшають, відбуваються структурні і функціональні зміни у гангліях і нервово-органних синапсах; для симпатичної системи вони мають дегенеративний характер. Суттєво змінюється гіпоталамічна регуляція вісцеральних функцій. Все зазначене свідчить, що в процесі старіння знижується участь автономної нервової системи в адаптаційних процесах організму [17].

У молодих, здорових людей у стані спокою відзначають високий тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС). Відхилення, що виникають у регулювальних системах, передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним порушенням і є найбільш ранніми прогностичними ознаками розвитку патології в пацієнта. У похилому та старечому віці спостерігаються зміни нейроендокринної регуляції в організмі. Відзначають підвищення симпатичної активності на тлі зниження парасимпатичних і барорефлекторних впливів; відбувається інволюція холін- і адренергічних систем серця, зниження стійкості міокарда до катехоламінів тощо. Все це призводить до послаблення вегетативної регуляції ритму серця, порушення гемодинаміки.

У розвитку процесів старіння значну роль відіграє гіпоксія. З іншого боку, вік суттєво впливає на здатність організму пристосовуватися до гіпоксії. При

цьому важливим фактором формування адаптаційної реакції на гіпоксію є симпатoadреналова система. Вона відіграє головну роль у адаптації до стресу, в т.ч. і до гіпоксичного. Збудження симпатoadреналової системи за умов больового синдрому є початковим ланцюгом реакції організму. Зміни симпатoadреналової системи при старінні виступають як головний механізм вікових порушень адаптації до різних факторів, у тому числі і до гіпоксії, і до психоемоційного. При старінні розвивається більш виражена реакція симпатoadреналової системи на гіпоксичний стрес [20].

В результаті змін кістково-м'язової основи грудної клітки, таких як звапніння реберних хрящів, інволютивні зміни реберно-хребетних зчленувань, деформуючий спондиліоз грудного відділу хребта, дегенеративно-дистрофічні перетворення дихальних м'язів, зменшується дихальна рухливість грудної клітки. Помітні вікові зміни спостерігаються у всіх прошарках бронхіальної стінки. Відбуваються десквамація й сплющення циліндричного епітелію бронхів, метаплазія його в багатошаровий плоский епітелій. Бронхіальна мускулатура атрофується. В хрящових пластинках з'являються ділянки осифікації. Бронхіальні стінки склерозуються. Зазначені зміни в сполученні із розростанням грубоволокнистої тканини навколо бронхів призводять до нерівномірного звуження їхнього просвіту. Знижується еластичність альвеолярних стінок внаслідок дегенеративних змін еластичних волокон. Стінки одних альвеол зменшуються внаслідок атрофічних процесів, стінки інших альвеол потовщуються у зв'язку з проростанням міжальвеолярних перетинок колагеновими волокнами. Під впливом розвитку больового синдрому посилюється гіперкапінія і спостерігається дисбаланс газового складу крові [103].

Дані про зміну ендокринної функції підшлункової залози суперечні. Відбувається зменшення кількості β -клітин острівцевого апарату, але підвищується активність тих, що залишилися, що можна пов'язати із зростанням активності всієї контрінсулярної системи у людей старшого віку. При цьому разом з високим вмістом інсуліну в крові (частина його знаходиться в неактивному стані) у людей старшого віку вищий рівень глюкози в крові, і при

цьому знижена чутливість тканин до дії інсуліну. Таким чином розвиток ноцицептивної реакції організму в осіб похилого та старечого віку може супроводжуватися значною гіперглікемією, за рахунок впливу катехоламінів на глікогеноліз та глюконеогенез [104].

Вікові зміни в структурі надниркових залоз проявляються в розростанні сполучної тканини, часто розвиваються мікроаденоми, вогнищеві гіперплазії, атрофія кіркового шару надниркових залоз. Пучкова зона кори надниркових залоз синтезує глюкокортикоїди, вони регулюють обмін білків, жирів, вуглеводів, підтримують гомеостаз організму, формують адаптивні реакції. Найбільшу біологічну активність мають кортизол і кортикостерон. Зниження секреції глюкокортикоїдів починається після 70 років, після 80 років їх рівень становить 75% від їх норми в зрілому віці [19]. Уведений кортизон у людини старечого віку зникає з плазми крові значно повільніше, ніж у молодой. Таким чином, у людей після 70 років вироблення глюкокортикостероїдів зменшується порівняно з людьми молодого віку, але метаболізм їх затримується, що зумовлює збереження цих гормонів у крові, крім того, змінюється чутливість тканин до сприйняття гормонів. У відповідь на інтенсивний біль відбувається гіперсекреція стресорних гормонів – кортизолу та катехоламінів, і як наслідок відбувається реалізація катаболічної відповіді [105].

1.3.3. Пошук вибору стратегії післяопераційного знеболення

У геронтологічних хворих вікові зміни та супровідна соматична патологія зумовлюють певні вимоги щодо застосування знеболювальних засобів, дія яких спрямована на максимально ефективну боротьбу з больовим синдромом при мінімально можливих негативних клінічних ефектах.

Незважаючи на широкий вибір медикаментозних і немедикаментозних методів знеболювання в післяопераційному періоді, його адекватність і досі повністю не задовольняє ні анестезіолога, ні пацієнтів. Серед останніх 33–75 % у післяопераційному періоді скаржаться на біль середньої й сильної інтенсивності.

Оптимального методу післяопераційного знеболювання у пацієнтів похилого та старечого віку не існує.

За даними доказової медицини та останніми міжнародними рекомендаціями за будь-якої можливості анестезіолог має застосовувати багатокomпонентний підхід до лікування болю. Однак вибір препарату, дозування, шляхи введення та тривалість терапії мають бути індивідуалізовані з урахуванням персоніфікованого підходу.

Використання різних препаратів, наприклад, опіатів та неопіоїдних анальгетиків, наприклад, НПЗП, габапентину/прегабаліну, кетаміну, нейроаксіальної та периферичної регіонарної анестезії, а також нефармакологічних засобів потребують більш широкого застосування у складі мультимодальних схем [106].

Сучасні дослідження свідчать, що введення дексметомідину під час операції знижує потребу в опіоїдах під час та після операції, інтенсивність післяопераційного болю та частоту виникнення побічних реакцій. Однак при цьому слід уникати нейроаксіального введення магнію, бензодіазепінів, неостигміну, трамадолу та кетаміну [107].

Використання методів безперервної периферичної регіонарної анальгезії на основі місцевих анестетиків можлива у випадку, коли необхідне тривале знеболення. Отже, питання управління післяопераційним знеболюванням в осіб похилого й старечого віку залишається актуальним і потребує персоніфікації з урахуванням вікових нейрофізіологічних особливостей.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Постопераційний біль у геріатричній практиці. Тези одинадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (17–20 квітня 2019 року, м. Київ). Медицина невідкладних станів. 2019; 2 (97): 241.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Було проведено трьохетапне моноцентрове комбіноване клінічне дослідження, яке було організоване на базі КП “3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради” у 2018-2022 рр. Проведення дослідження схвалено комітетом біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол від 21.11.2018 № 168) та проведено з дотриманням принципів Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації [108-110].

Усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Комбіноване клінічне дослідження складалося з 3 етапів, що зображено на рис. 2.1.1.

На першому етапі дослідження під час першого візиту у 1 добу післяопераційного періоду було проведено збір клініко-епідеміологічних параметрів та оцінку маркерів стресу для аналізу особливостей формування больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого та старечого віку.

Другий візит першого етапу включав проведення клініко-психофізіологічної оцінки больового синдрому і визначення концентрації маркерів стресу в крові на 7 добу післяопераційного періоду. Шляхом побудови статистичної регресійної моделі за даними першого етапу було досліджено фактори ризику персистенції болю у пізньому післяопераційному періоді та розроблено математичну модель прогнозування персистенції болю в післяопераційному періоді у людей похилого та старечого віку за клініко-лабораторними предикторами раннього післяопераційного періоду.

Для другого етапу у всіх обстежуваних пацієнтів на 7 добу післяопераційного періоду було також проаналізовано особливості формування больового синдрому на різних етапах ноцицепції, зокрема трансдукції, трансмісії та модуляції за даними тензорної альгометрії верхніх кінцівок й електронейроміографічного дослідження нижніх кінцівок. Етап перцепції ноцицептивного імпульсу оцінювали за результатами психофізіологічних оцінок больового синдрому пацієнтами.



Рисунок 2.1.1 – Дизайн дослідження

Третій етап дослідження включав імплементацію оптимізованої тактики післяопераційного знеболення з використанням мелатоніну шляхом проведення відкритого контрольованого клінічного дослідження. Усім пацієнтам проводили післяопераційне знеболення згідно з клінічними настановами та протоколами лікування відповідно тяжкості клінічного стану [111-116].

Пацієнтам експериментальної групи застосовували мелатонін протягом 21 дня починаючи з 1-ї післяопераційної доби у дозі 6 мг на добу за 30 хвилин до сну. На 21 день вимірювали психофізіологічні параметри суб'єктивної оцінки післяопераційного больового синдрому та особливості стану ноцицепції на етапах трансдукції, трансмісії та модуляції.

2.1. Загальна характеристика груп дослідження

Дослідження включало 201 пацієнта, які перебували у післяопераційному періоді, незалежно від виду втручання та нозології. Критеріями включення у дослідження було обрано вік старше 18 років, планове оперативне втручання, скарги на післяопераційний біль будь-якої інтенсивності на 1 добу післяопераційного періоду.

Критеріями виключення були вік молодше 18 років, вагітні жінки, гормональні та психічні порушення у стадіях суб- або декомпенсації, нейрохірургічні операції, аутоімунні захворювання, онкогематологічні хвороби, епілепсія.

На перших двох етапах дослідження усі обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи відповідно до віку:

група 1 (n=82) – особи похилого віку,

група 2 (n=21) – особи старечого віку,

контрольна група (n=98) – особи молодого і середнього віку.

На початку і в ході виконання дослідження віковий розподіл досліджуваних груп проводили відповідно до класифікації ВООЗ, де 25–44 роки – молодий вік, 45–60 років – середній вік, 60–75 років – похилий вік, 75–90 років – старечий вік, 90 років і старше – довгожителі.

У 2025 році відбувся перегляд вікової класифікації, де поділ здійснюється гаступним чином: 18 – 44 роки – молоді люди, 45 – 59 років – середній вік, 60 – 74 роки – похилий вік, 75 – 89 років – старший похилий вік (старі люди), понад 90 років – довгожителі.

В групах пацієнтів не було статистично значущих відмінностей за гендерним складом та зростом, що продемонстровано в табл. 2.1.1. При цьому встановлено, що пацієнти групи 1 мали більшу масу та індекс маси тіла порівняно з контрольною групою.

Усі пацієнти отримували лікування згідно з діючими протоколами лікування та сучасними клінічними настановами відповідно до основного захворювання. Знеболення проводили згідно з протоколом відповідно до обраного типу анестезії.

Усі пацієнти похилого та старечого віку обох дослідних груп були порівню розподілені шляхом рандомізації методом випадкових чисел за допомогою програмного забезпечення MS Office Excel 2016. Таким чином було сформовано наступні групи другого етапу дослідження:

група 1а (n = 51) – пацієнти, що отримували мелатонін у складі комплексного післяопераційного знеболення;

група 1б (n = 52) – пацієнти, що отримували знеболення відповідно до протокольного лікування.

Усі пацієнти похилого та старечого віку обох дослідних груп були порівню розподілені шляхом рандомізації методом випадкових чисел за допомогою програмного забезпечення MS Office Excel 2016. Таким чином було сформовано наступні групи другого етапу дослідження:

група 1а (n = 51) – пацієнти, що отримували мелатонін у складі комплексного післяопераційного знеболення;

група 1б (n = 52) – пацієнти, що отримували знеболення відповідно до протокольного лікування.

Групу 1а складала 18 жінок та 33 чоловіки, а групу 1б – 18 та 34 відповідно. Не виявлено статистично значущих гендерних відмінностей між групами.

Таблиця 2.1.1

Клінічні характеристики пацієнтів дослідних груп

Показник	Група			р-значення
	Група 1 (n=82)	Група 2 (n=21)	КГ (n=98)	
Чоловіків	31 (37,8%)	5 (23,8%)	39 (39,8%)	0,386
Жінок	51 (62,2%)	16 (76,2%)	59 (60,2%)	
Маса тіла	84,47±1,87*	77,37±1,41	74,61±2,53	0,014
Зріст	170,24±0,86	167,01±0,92	168,39±0,61	0,216
ІМТ	29,18±0,63*	27,67±0,56	26,22±0,78	0,040

*Примітка: відносно КГ за результатами ANOVA з поправкою Бонфероні

Пацієнтам групи 1а додатково до проведеного післяопераційного знеболення було призначено мелатонін (Віта-мелатонін, АТ «Київський Вітамінний Завод», Україна) у дозі 6 мг (2 таблетки) за 30 хвилин до сну. При цьому, усім пацієнтам було встановлено режим добового функціонування, що включав відхід до сну о 22:00 та прокидання о 6:00.

2.2. Методи клініко-епідеміологічного дослідження

Було зібрано епідеміологічні дані щодо тривалості оперативного втручання, виду інтраопераційного знеболення у різних вікових категоріях, а саме поширеності застосування загальної, спинномозкової, епідуральної та регіонарної анестезії. Вивчали особливості медикаментозного анестезіологічного супроводу за показниками величини доз та частоти використання атропіну сульфату, морфіну гідрохлориду, діазепаму, кетаміну гідрохлориду, бупівакаїну

гідрохлориду, фентанілу та тіопенталу натрію.

Післяопераційне знеболення пацієнтам проводили шляхом використання наркотичних (морфін) та ненаркотичних (декскетопрофену трометамол, кеторолаку трометамін, мелоксикам, теноксикам, парацетамол, метамізол натрію, бупівакаїну гідрохлорид) лікарських засобів. Нами вивчалася кратність доз використання та дози, що застосовувались в обстежених пацієнтів.

Для кількісної оцінки тяжкості вираженості больового синдрому використовували найбільш просту, зручну шкалу, яка використовується у рутинній практиці, а саме - візуально-аналогову шкалу (ВАШ). Вона являє собою пряму лінію завдовжки 10 см. Пацієнту пропонується зробити на лінії позначку, що відповідає його суб'єктивному рівню сприйняття болю. Початкова точка шкали "0 см" означає відсутність болю, потім за наростанням йдуть слабкий, помірний, сильний, дуже сильний та нестерпний рівень болю. Кінцева точка "10 см" означає максимально можливу інтенсивність болю, яку може уявити пацієнт. Відстань від початкової крапки до позначки пацієнта вимірюється в міліметрах.

Інтенсивність больового синдрому вимірювали на першу добу післяопераційного періоду для визначення його вихідного рівня та подальшої стандартизації отриманих результатів, на 7 добу для оцінки вираженості безпосередньо післяопераційного болю без знеболення та на 21 добу з метою визначення ймовірності персистенції больового синдрому та аналізу якості запропонованої схеми оптимізації післяопераційного знеболення пацієнтів похилого та старечого віку.

Вивчення суб'єктивних характеристик післяопераційного больового синдрому проводили з використанням багатфакторного опитувальника Мак-Гілла, який надає інформацію про якісні характеристики болю. Він складається з 78 найбільш поширених прикметників, які зазвичай використовуються пацієнтами для опису болю. Вони розподілені на 20 класів за зростанням смислового значення, що розділені між трьома основними параметрами болю:

- параметр 1 - сенсорний;
- параметр 2 - афективний;

параметр 3 - евалюативний.

Сенсорний параметр включає в себе слова, що містяться в 1-13 класах, а афективний - ті, які містяться в 14-19 класах. Евалюативний параметр містить одне питання у формі вербальної оцінки інтенсивності больового синдрому. Пацієнту пропонується обрати не більш як по 1 дескриптору з кожного класу, але не обов'язково з кожного. Для сенсорного та афективного параметрів за результатами опитування розраховують 2 основних показники - ранговий індекс болю (РІБ), що являє собою суму порядкових номерів обраних дескрипторів згори донизу в одному класі, та індекс числа вибраних дескрипторів (ІЧВД), який відповідає кількості обраних слів у кожному класі.

Результати опитування можуть служити для оцінки не лише болю, а й психоемоційного стану пацієнта.

Даний опитувальник використовували на 7 добу, оскільки у 1 добу пацієнти могли бути ослабленими після оперативного втручання, а результати спотвореними дією медикаментозних препаратів. Друге вимірювання проводили на 21 добу для оцінки впливу оптимізованої стратегії післяопераційного знеболення на суб'єктивне сприйняття післяопераційного больового синдрому.

Нами також було оцінено ймовірність нейропатичного компоненту больового синдрому шляхом використання Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS). Вона містить 7 запитань, 5 з яких стосуються безпосередньо оцінки болю, а 2 спрямовані на виявлення чутливих порушень. Для отримання загального результату підсумовують значення параметрів сенсорних дескрипторів та тестування чутливості. Якщо сума <12 , то нейропатичний компонент формування больових відчуттів малоімовірний. Якщо сума ≥ 12 , то нейропатичний механізм формування болю є ймовірним.

Для порівняння функціональних результатів післяопераційного лікування використовували Шкалу загального враження пацієнта про поліпшення (Patients Global Impression (PGI-I)) [117]. Опитувальник має 7-бальну шкалу, де бали інтерпретували наступним чином:

1 – Набагато краще;

- 2 – Значно покращився;
- 3 – Покращився;
- 4 – Без змін;
- 5 – Трохи погіршився;
- 6 – Погіршився;
- 7 – Значно погіршився.

Індивідуальний рівень стресу визначали за шкалою сприйнятого стресу (PSS). Вона є класичним інструментом для оцінки впливу різноманітних ситуацій на наші відчуття та усвідомлену стресову реакцію. Запитання цієї шкали стосуються почуттів і думок пацієнта протягом останнього місяця. Індивідуальні бали за PSS можуть коливатися від 0 до 40, при цьому вищі бали вказують на більш високий рівень стресу. Сума балів від 0 до 13 вважаються низьким рівнем стресу, від 14 до 26 - помірним, а від 27 до 40 - високим.

Індекс тяжкості інсомнії (ISI) – це простий опитувальник, що містить 7 запитань щодо порушень сну. На кожне із запитань пацієнт має дати оціночну відповідь за шкалою Лайкерта від 0 до 4. Індекс складається з суми балів усіх запитань. У випадку коли вона складає 0-7 балів вважається, що немає клінічно значимої інсомнії, 8-14 балів – рівень субклінічної інсомнії, 15-21 – клінічно значима помірна інсомнія, 22-28 балів – клінічно значима тяжка інсомнія.

2.3. Методи лабораторного дослідження

Лабораторні дослідження крові пацієнтів проводилися на базі ТОВ «Гентріс». Таким чином, усім обстежуваним пацієнтам проводили вимірювання рівня кортизолу в крові зранку натщесерце на 1 та 7 добу. Процедура забору крові була виконана згідно загальних вимог для проведення медико-біологічних досліджень. Забір крові з вени здійснювався медичною сестрою за безпосередньої присутності лікаря. Забір периферичної венозної крові виконували в стерильних умовах із ліктьової вени з використанням одноразової стерильної системи

вакуумного забору крові з активатором згортання (BD Vacutainer®, Великобританія). Для отримання сироватки зразки крові витримували впродовж 60 хвилин після забору при кімнатній температурі для згортання, після чого зразки центрифугувалися при швидкості 2700 об./хв впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Отримана сироватка крові зберігалася при температурі – 70°C до отримання усіх зразків та проведення основного аналізу.

Концентрацію кортизолу визначали в сироватці крові з застосуванням набору реагентів для кількісного твердофазного імуноферментного аналізу «AIA-PACR CORT» (TOSON, Японія) з допомогою аналізатора TOSON AIA-600 (Японія). Отримані зразки розміщували у лунки планшета набору та інкубували при температурі 37°C протягом 60 хвилин. Діапазон концентрацій, доступних для визначення в одному зразку складав 0-2000 нмоль/л, при цьому згідно з рекомендаціями інструкції до використання набору реагентів оптимальним значенням вважається 150-660 нмоль/л.

Усім обстежуваним пацієнтам було призначено проведення вимірювання концентрації глюкози крові натщесерце. В умовах стаціонарного відділення вимірювання проводили за методом Hagedorn-Jensen, який ґрунтується на окисненні глюкози в безбілковому фільтраті та відновленні червоної кров'яної солі до жовтої із подальшим йодометричним визначенням її залишку.

2.4. Методи інструментального дослідження

Для об'єктивізації сили больового відчуття було використано альгометрію, яка полягає у кількісному вимірюванні суб'єктивної оцінки болю при появі больових стимулів зростаючої інтенсивності.

Під час візиту на 7 добу післяопераційного візиту проводили пресорну альгометрію за методом T. Johnson, P. Watson [118]. Процедура проводилася з використанням цифрового динамометра (альгометра) (Digital Force Gauge SF 500, Walfront, США), шляхом дозованого тиску гумовою частиною його робочої поверхні на ділянку 1 см² шкіри долонної поверхні дистальної фаланги

середнього пальця недомінантної руки, як найбільш інтактної ділянки післяопераційних хворих.

Під час обстеження реєстрували силу тиску в ньютонах (Н), при якій пацієнт повідомляв про появу больового відчуття, що відповідало параметру больового порогу (БП), та силу, при якій пацієнт просив припинити тиск через нестерпний біль, тобто толерантність до болю (ТБ). Мінімальним кроком вимірювання було 0.1 Н. З метою запобігання ушкодженню м'яких тканин тиск припиняли при досягненні сили 150 Н. За умови відсутності появи больового відчуття фіксували максимальне значення.

Вивчення нейрофізіологічних показників провідності сенсорних волокон проводили за допомогою 4-канального електроміографа «Нейро-ЕМГ-Мікро». Для оцінки етапу трансмісії ноцицептивного імпульсу нами було обрано вимірювання швидкості поширення нервового імпульсу по сенсорним волокнам нижніх кінцівок. Нами вивчалися показники стимуляційної електронеуроміографії (ЕНМГ) n. peroneus superficialis та n.suralis. Для обстеження ми обрали ці нерви, оскільки у пацієнтів похилого віку переважають нейропатичні ураження нижніх кінцівок дисметаболічного та вертеброгенного генезу, що безпосередньо впливає на рівень та якість сприйняття больового відчуття.

Під час проведення стимуляційної ЕНМГ відбувається слабкої інтенсивності електростимуляція периферичних нервів з метою реєстрації проведення імпульсу нервовими волокнами. Швидкість проведення імпульсу - це швидкість поширення потенціалу дії по нервовому волокну, яка в середньому має перебувати вище 50 м/с для чутливих нервів нижніх кінцівок.

Хворий перебував у горизонтальному положенні лежачи на протилежному дослідній стороні боці із випрямленою ногою, що підлягала обстеженню, та зігнутою у колінному та кульшовому суглобах інтактною нижньою кінцівкою. Швидкість поширення нервового імпульсу по сенсорним волокнам викликали шляхом індукції антидромного поширення збудження по нервовому волокну. Для дослідження використовували нашкірні електроди. Шкіру в місці їх накладання

знежирювали 70% розчином етилового спирту. Активний відвідний електрод розміщували в зоні іннервації найбільш проксимально, а референтний - найбільш дистально. При цьому відстань між ними становила не менше 2 см. Стимулюючий електрод накладали в найбільш поверхневій точці проекції відповідного нерва. При цьому катод (-) був розташований більш дистально, а анод (+) - більш проксимально, щоб процес деполяризації не викликав так званий “анодичний блок”, який міг би запобігти поширенню нервового імпульсу до м’яза. Заземлення розташовували між активним та стимулюючим електродом.

Стимулювали нерв у дистальній точці, розташовуючи стимулюючий електрод катодом ближче до активного відвідного електроду. Сила струму для викликання відповіді з чутливого нерву була меншою порівнюючи із необхідною для створення імпульсу в моторних волокнах (7-15 мА), оскільки сенсорні волокна більш збудливі, що вагомо знижує кількість артефактів. Нами було використано від 10-15 до 100-200 усереднень.

Швидкість проведення збудження розраховували на підставі вимірної латентності відповіді та відстані від середини катода до середини активного електрода.

Модуляція ноцицептивних імпульсів на спінальному та супраспінальному рівнях дозволяє оцінити ноцицептивний флексорний рефлекс (НФР), що пов’язаний зі стимуляцією А-дельта волокон. Також з його допомогою вивчаються роль нейротрансмітерних систем залучених до контролю та регуляції ноцицептивних імпульсів. Стимулюючі електроди для вимірювання НФР розташовувались так само як і для ЕНМГ, а саме проксимальніше катод (-) та дистальніше анод (+). Катод реєструючого електроду розташовували на черевці *m. biceps femoris capitis brevis*, а анод на його сухожиллі. На середині литкового м’яза (між стимулюючим та реєструючим електродами) розташовували заземлюючий електрод. Проводили стимуляцію *p.suralis* трейнами по 3 імпульса, тривалістю кожного 1 мс, із частотою 300 Гц/1 трейн із довільними інтервалами.

НФР представлений двома послідовними компонентами R2 і R3. R2 пов’язаний з активацією рецепторів шкіри і виявляється не завжди, в той час як

R3 (ноцицептивний компонент НФР) з'являється при безпосередній активації А-дельта волокон і виникає при більшій інтенсивності больового подразника. У ході обстеження інтенсивність наростає від 0 до R3. Ми фіксували поріг рефлексу (ПР), тобто величину електричного струму, яка зумовлювала появу R3 відповіді, та суб'єктивний поріг болю (ПБ), тобто величину електричного струму, яка викликала перше гостре больове відчуття у пацієнта. Референтні значення для параметру R2 складають 5,0-7,0 мА, R3 - 7,5-13,1 мА, коефіцієнту ПБ/ПР – 0,9-1,0.

Зміни ПБ/ПР відображають баланс ноцицептивної та антиноцицептивної систем на супраспінальному рівні, що може зумовлювати посилення реактивності желатинозної субстанції та структурних компонентів заднього рогу спинного мозку.

2.5. Методи статистичних досліджень

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corp., США) та IBM SPSS Statistic 26.0 (IBM Corp., США). Нормальність розподілу оцінювали відповідно критерію Шапіро-Уїлка.

Якісні змінні представлені у вигляді абсолютних чисел та відсоткових долей з відносним відхиленням. Для порівняння якісних змінних було використано χ^2 -Пірсона з поправкою Йейтса.

Нормально розподілені кількісні дані були представлені у вигляді середнього арифметичного (M) та стандартної похибки (m). Для їх порівняння у 3 та більше незалежних групах використовувався однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Бонферроні. Дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, представляли у вигляді медіан (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Аналіз таких даних проводили з використанням непараметричних методів статистики, зокрема критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні. Апостеріорні порівняння проводили за критерієм Бонферроні. Кореляційний

аналіз проводили за критерієм Спірмана для кількісних змінних та критерієм Кендала для порядкових.

Для побудови прогностичної моделі використовували мультиваріантний бінарний логістичний аналіз з розрахунком коефіцієнтів прогностичного рівняння та визначенням відношення шансів та 95% довірчого інтервалу для значимих факторів. Оцінка якості прогностичної моделі проводилася методом ROC-аналізу з вибором максимальних чутливості та специфічності. Для аналізу якості моделі також розраховували точність прогнозованого результату та прогностичність позитивного або негативного результатів. Вибір оптимального граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Yoden Index. Для всіх вимірів критичним значенням було $p < 0,05$, при якому результати вважали статистично значимими.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ, КЛІНІКО-ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТРЕСОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

3.1. Клініко-епідеміологічні характеристики післяопераційного болю

У досліджуваних групах пацієнтам було проведено загальне, спинномозкове, епідуральне або регіонарне знеболення. У групі 1 33 (40,2%) пацієнтам було проведено загальна анестезія, 2 (2,4%) – епідуральна, 44 (53,7%) – спинномозкова, 1 (1,2%) – регіонарна. Серед пацієнтів групи 2 загальну анестезію було проведено 7 (33,3%) особам, епідуральну – 1 (4,8%), а спинномозкову – 13 (61,9%). В КГ у 40 (40,8%) пацієнтів було проведено загальну анестезію, у 2 (2,0%) – епідуральну, у 55 (56,1%) – спинномозкову. На рис.3.1.1. представлено розподіл частоти застосування різних видів інтраопераційного знеболення у досліджуваних групах.

Не виявлено характерних відмінностей між групами щодо розподілу виду знеболення залежно від віку пацієнта, однак звертає увагу, що більш поширеними у обстежених нами пацієнтів були загальна та спинномозкова анестезії. Переважання зазначених видів анестезії може бути зумовлене видами оперативного втручання, що проводились досліджуваним пацієнтам.

Середня тривалість оперативного втручання у групі 1 складала – $89,02 \pm 4,50$ хв, у групі 2 – $77,14 \pm 7,30$ хв, а в контрольній – $90,87 \pm 5,38$ хв. Хоча привертає увагу, менша тривалість операції у пацієнтів старечого віку, статистично значимих відмінностей встановлено не було.

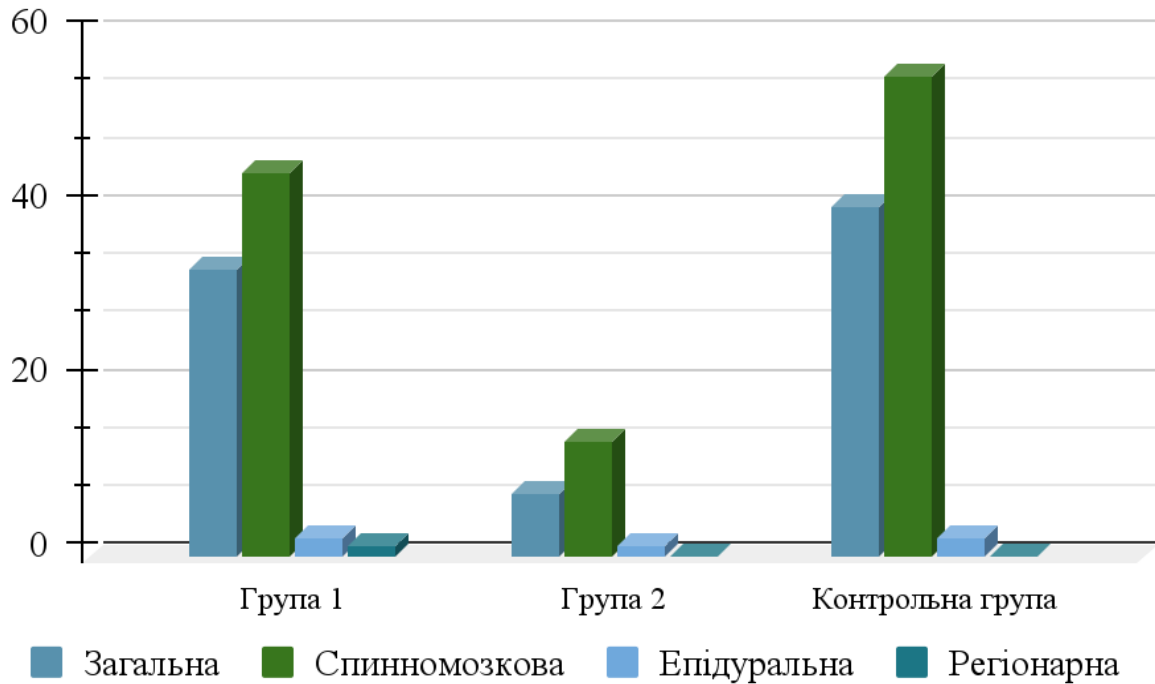


Рисунок 3.1.1 – Частота використання різних видів інтраопераційного знеболення у пацієнтів різних вікових груп

Для проведення знеболення у пацієнтів було використано атропіну сульфат, морфіну гідрохлорид, діазепам, кетаміну гідрохлорид, бупівакаїну гідрохлорид, фентаніл та тіопентал натрію. Атропіну гідрохлорид було використано у 10 (10,2%) пацієнтів з групи 1 по 0,5 мг, у 1 (4,8%) пацієнта з групи 2 у дозі 0,3 мг та у 10 (12,2%) пацієнтів КГ (у 9 з яких доза складала по 0,5 мг і в 1 пацієнта – 0,3 мг). Морфіну гідрохлорид у групі 1 було призначено 13 (15,9%) пацієнтам у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг, у групі 2 – 4 (19,0%) у дозі 15,0 (10,0-20,0) мг, а в КГ – 11 (11,2%) у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг. Для проведення атаралгезії було використано діазепам у групі 1 в 28 (35,9%) випадках у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг, в групі 2 – в 14 (66,7%) у дозі 20,0 (10,0-20,0) мг, а в контрольній – в 36 (36,7%) у дозі 10,0 (10,0-20,0) мг. Кетаміну гідрохлорид в групі 1 було призначено 35 (42,7%) пацієнтам у дозі 100,0 (100,0-300,0) мг, в групі 2 – 8 (38,1%) у дозі 100,0 (100,0-275,0) мг, а в КГ – 38 (38,8%) у дозі 100,0 (100,0-200,0) мг. Застосування бупівакаїну гідрохлориду реєстрували у 48 (58,5%) пацієнтів групи 1 в дозуванні 16,0 (14,3-17,5) мг, у 14 (66,7%) пацієнтів групи 2 в дозі 17,3 (14,0-18,0) мг та у 58 (59,2%)

пацієнтів КГ в дозі 17,5 (13,3-17,5) мг. Фентаніл використовували у 16 (19,5%) осіб групи 1 в дозі 0,3 (0,1-0,7) мг, у 3 (14,3%) групи 2 по 0,2, 0,4 та 0,5 мг та у 19 (19,4%) КГ 0,4 (0,1-0,6) мг. Тіопентал натрію був використаний для знеболення у групі 1 для 35 (42,7%) пацієнтів в дозі 312,5 (100,0-800,0) мг, у групі 2 – для 9 (42,9%) в дозі 250,0 (200,0-700,0) мг, а в КГ – для 42 (42,9%) у дозі 375,0 (100,0-825,0) мг. Поширеність використання різних лікарських засобів для проведення інтраопераційного знеболення серед досліджуваних груп пацієнтів представлено на рис. 3.1.2.

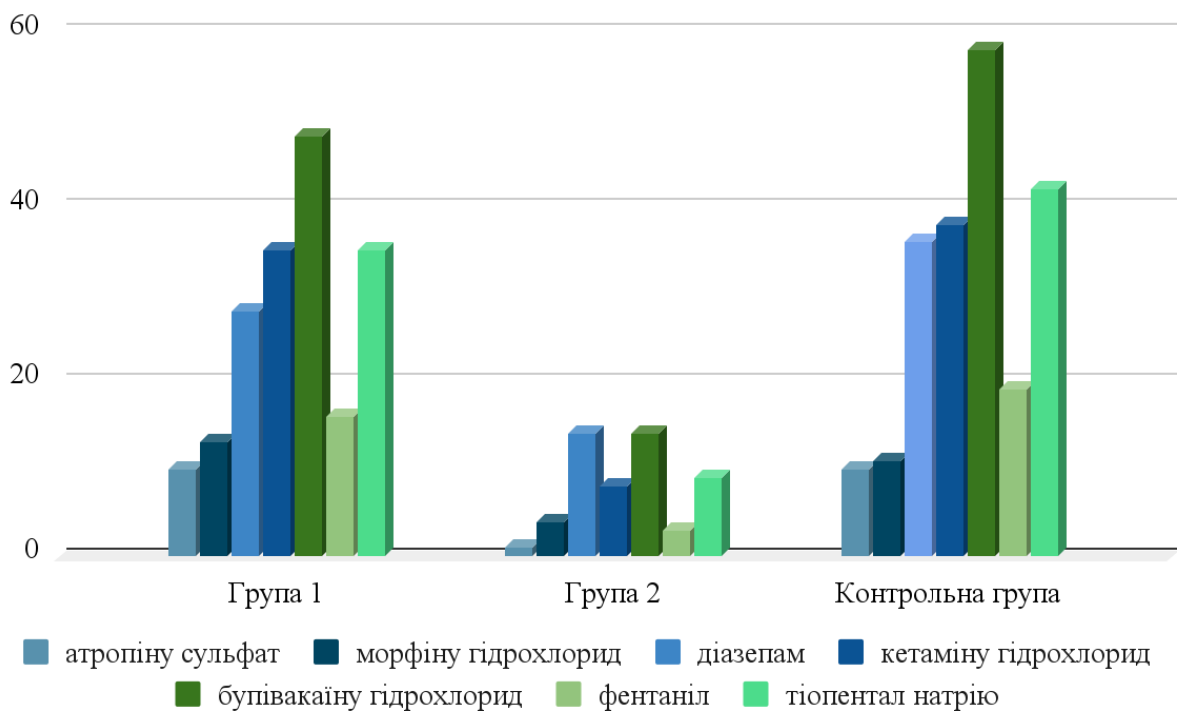


Рисунок 3.1.2 – Частота використання різних лікарських засобів для проведення інтраопераційного знеболення у пацієнтів різних вікових груп

Застосування атарактиків статистично значимо частіше спостерігалось в групі 2 ($\chi^2=7,79$, $p=0,020$). Значимих відмінностей між досліджуваними групами за використанням інших лікарських засобів для аналгезії не виявлено.

Для післяопераційного знеболення застосовували наркотичні (морфін) та ненаркотичні (декскетопрофену трометамол, кеторолаку трометамін, мелоксикам, теноксикам, парацетамол, метамізол натрію, бупівакаїну гідрохлорид) лікарські

засоби. У групі 1 було використано $0,56 \pm 0,08$ доз опіатергічних препаратів, у групі 2 – $0,48 \pm 0,16$, а в КГ – $0,57 \pm 0,08$. Середня кількість доз ненаркотичних препаратів, що використовувалися для післяопераційного знеболення, у групі 1 складала $3,78 \pm 0,16$, у групі 2 – $4,19 \pm 0,36$, а в контрольній – $3,70 \pm 0,16$. Нами не виявлено статистично значимих відмінностей в частоті призначення наркотичних чи ненаркотичних анальгезуючих засобів у післяопераційному знеболюванні серед досліджуваних груп.

У групі 1 з метою післяопераційного знеболення 72 (87,8%) пацієнтів отримували декскетопрофену трометамол у дозі 150,0 (100,0-150,0) мг, 1 (1,2%) – кеторолаку трометамін у дозі 90 мг, 22 (26,8%) – парацетамол у дозі 1000,0 (1000,0-2000,0) мг, 40 (48,8%) – метамізол натрію у дозі 2000,0 (1000,0-2000,0) мг, 2 (2,4%) – бупівакаїну гідрохлорид по 60 і 120 мг, 37 (45,1%) – морфіну гідрохлорид у дозі 10,0 (10,0-15,0). Мелоксикам і теноксикам у пацієнтів групи 1 не використовувався.

У групі 2 – 19 (90,5%) пацієнтів використовували декскетопрофену трометамол у дозі 150,0 (100,0-150,0) мг, 9 (42,9%) – парацетамол у дозі 1000,0 (1000,0-3000,0) мг, 11 (52,4%) – метамізол натрію у дозі 1000,0 (1000,0-2000,0), 1 (4,8%) – бупівакаїну гідрохлорид у дозі 60 мг, 8 (38,1%) – морфіну гідрохлориду дозі 10,0 (10,0-20,0). Кеторолаку трометамін, мелоксикам та теноксикам пацієнтам групи 2 не призначалися.

У КГ декскетопрофену трометамол було призначено 83 (84,7%) пацієнтів у дозі 150,0 (100,0-150,0) мг, кеторолаку трометамін – 1 (1,0%) у дозі 60 мг, мелоксикам – 2 (2,0%) по 15 мг, теноксикам – 1 (1,0%) у дозі 20 мг, парацетамол – 20 (20,4%) у дозі 1000,0 (1000,0-2000,0) мг, метамізол натрію – 46 (46,9%) у дозі 2000,0 (2000,0-3000,0), бупівакаїну гідрохлорид – 2 (2,0%) по 120 і 150 мг, 42 (42,9%) – морфіну гідрохлорид у дозі 10,0 (10,0-20,0). Поширеність використання різних лікарських засобів для післяопераційного знеболення серед досліджуваних груп пацієнтів представлено на рис. 3.1.3.

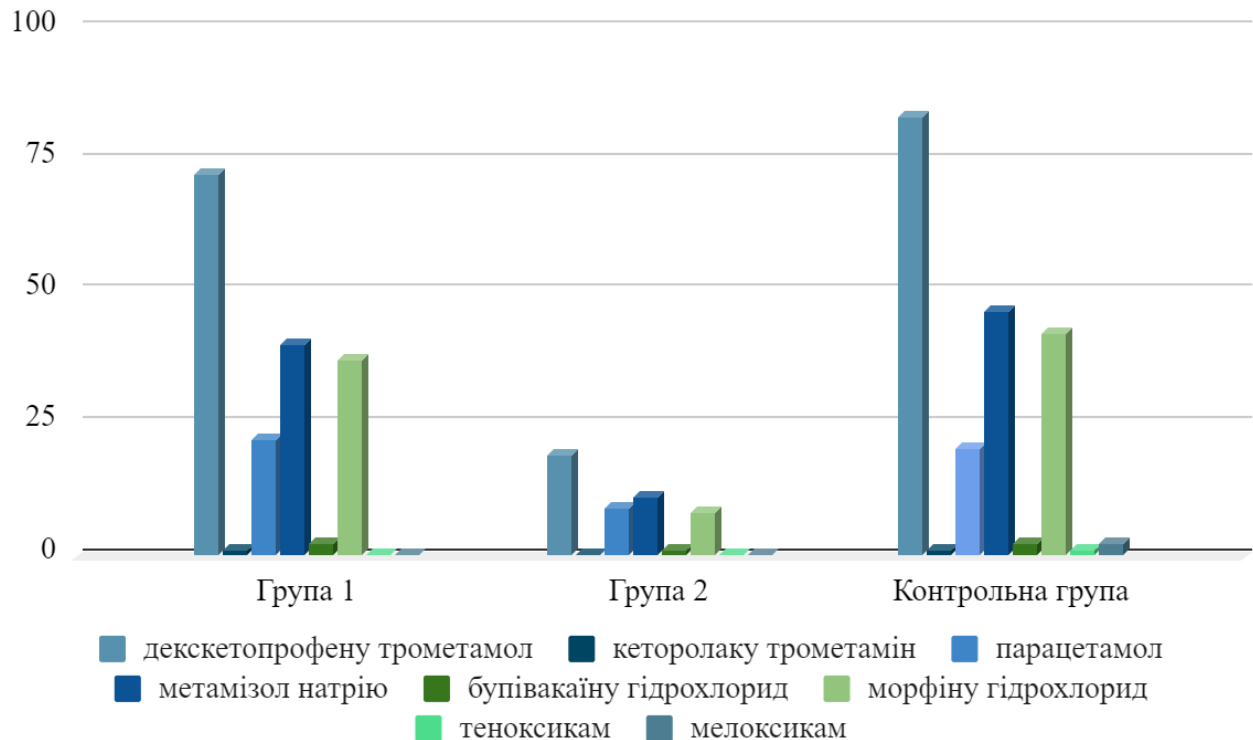


Рисунок 3.1.3 – Частота використання різних лікарських засобів для післяопераційного знеболення у пацієнтів різних вікових груп

Майже у всіх пацієнтів (окрім 1 (1%) особи з КГ) на 1 добу післяопераційного періоду було встановлено наявність больового синдрому. Через 7 днів наприкінці раннього післяопераційного періоду больовий синдром відмічали 70 (85,4%) пацієнтів у групі 1, 19 (90,5%) – у групі 2, та 70 (71,4%) – у КГ. В групі 1 біль в пізньому післяопераційному періоді відмічали 26 (83,9%) чоловіків та 44 (86,3%) жінки, у групі 2 – 3 (60%) чоловіків та 16 (100%) жінок, а в контрольній – 28 (71,8%) та 42 (71,2%) відповідно. Через 21 день після оперативного втручання у пізньому післяопераційному періоді больовий синдром зберігався у 16 (19,5%) пацієнтів групи 1, у 17 (80,9%) пацієнтів групи 2 та у 34 (34,7%) пацієнтів з КГ.

Встановлено, що у пацієнтів похилого та старечого віку частіше реєстрували больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді ($\chi^2=7,08$, $p=0,029$). Поряд з цим в осіб старечого віку частіше зберігався біль у пізньому післяопераційному періоді ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$).

Гендерних відмінностей у післяопераційному періоді не виявлено, в той час як серед осіб старечого віку больовий синдром був більш характерним для жінок ($F=0,047$, $p=0,048$).

Наявність болю у ранньому післяопераційному періоді була пов'язана з ростом пацієнта (ВШ = 1,09, 95% ДІ 1,03-1,17, $p=0,003$). На кожен 1 см росту пацієнта ризик виявлення больового синдрому збільшувався у 1,09 разів, що не становило клінічного значення. Знижували шанс виявлення болю у ранньому періоді чоловіча стать у 3,71 разів (ВШ = 0,27, 95% ДІ 0,09-0,74, $p=0,011$) та молодий вік у 5,26 разів (ВШ = 0,19, 95% ДІ 0,04-0,93, $p=0,041$), а у пізньому молодий вік у 2,46 разів (ВШ = 0,41, 95% ДІ 0,06-0,78, $p=0,027$).

Таким чином, для пацієнтів похилого віку відмічено тенденції до зростання інтенсивності післяопераційного больового синдрому, переважно у жінок, а в пацієнтів старечого віку більш характерним є використання діазепаму у складі інтраопераційного знеболення порівняно з іншими віковими групами.

3.2. Клініко-психофізіологічна оцінка післяопераційного болю

Рівень вираженості післяопераційного больового синдрому на 1 добу за шкалою ВАШ у групі 1 складала $56,83 \pm 2,12$ балів, у групі 2 – $67,14 \pm 2,96$ балів, а в КГ – $38,47 \pm 2,23$ балів, а на 7 добу $38,84 \pm 2,65$ балів, $48,09 \pm 4,43$ балів та $26,02 \pm 2,37$ балів відповідно, що представлено на рис.3.2.1. Встановлено значимі відмінності між групами за рівнем вираженості болю на 1 ($F = 27,92$, $p < 0,001$) та ($F = 11,23$, $p < 0,001$) 7 добу. У КГ рівень болю був статистично значимо менш вираженим порівняно з групою 1 ($p < 0,001$ на 1 добу та $p = 0,002$ на 7 добу) і групою 2 ($p < 0,001$ на 1 і 7 добу). Відмінностей між групами 1 та 2 за шкалою ВАШ встановлено не було (на 1 добу $p = 0,115$ і на 7 добу $p = 0,232$).

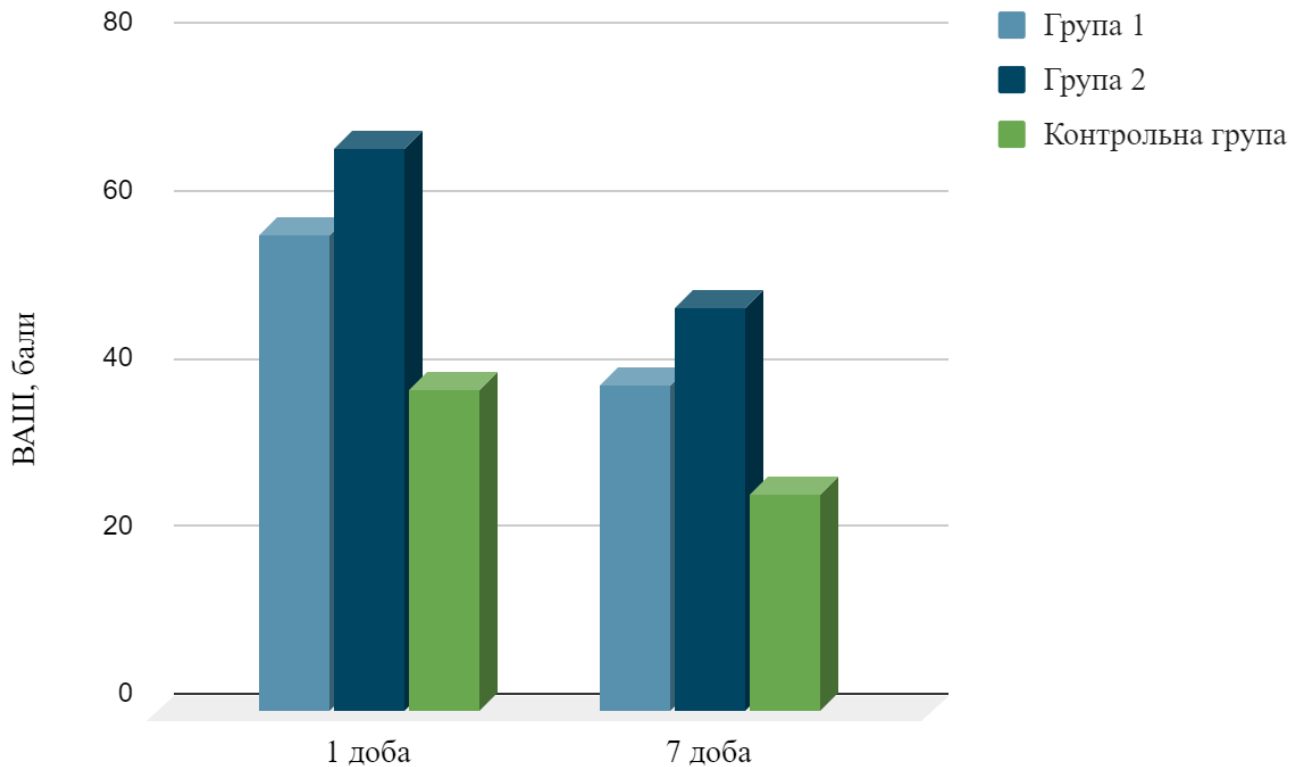


Рисунок 3.2.1 – Рівень вираженості післяопераційного больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) у різних вікових групах

В першу добу після оперативного втручання у групі 1 легкий ступінь болю відзначали 11 (13,4%) пацієнтів, помірний – 30 (36,6%), сильний – 23 (28,0%), дуже сильний – 15 (18,3%), нестерпний – 3 (3,7%). Серед пацієнтів групи 2 біль не було пацієнтів, що описували біль як легкий чи нестерпний. Помірний біль визначено у 8 (38,9%) пацієнтів групи 2, сильний у 9 (49,2%), а дуже сильний – у 4 (19,0%). Серед пацієнтів КГ 13 (13,3%) не обрали інтенсивність болю, 34 (34,7%) повідомили про легкий біль, 29 (29,6%) – про помірний, 13 (13,3%) – про сильний, 8 (8,2%) – про дуже сильний і 1 (1,0%) – про нестерпний. Через 7 діб після оперативного втручання у групі 1 легкий ступінь болю відзначали 16 (19,5%) пацієнтів, помірний – 21 (25,6%), сильний – 19 (23,2%), дуже сильний – 14 (17,1%); у групі 2: легкий – 1 (4,8%), помірний – 3 (14,3%), сильний – 13 (61,9%) та дуже сильний – 2 (9,5%); а в КГ – 24 (24,5%), 25 (25,5%), 14 (14,3%) та 7 (7,1%) відповідно. Виявлено, що для осіб старшої вікової категорії характерний

більш інтенсивний больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді як на його початку ($\chi^2=43,49$, $p<0,001$), так і наприкінці ($\chi^2=30,98$, $p<0,001$).

На 7 добу було проведено деталізацію суб'єктивного сприйняття післяопераційного больового синдрому за МРQ. За евалюативною шкалою МРQ пацієнти групи 1 вказували на помірний післяопераційний біль – $2,62\pm0,12$ балів, як і пацієнти групи 2 – $2,81\pm0,16$ балів, в той час як у КГ визначався легкий ступінь інтенсивності болю – $1,71\pm0,12$ балів, що продемонстровано на рис.3.2.2.

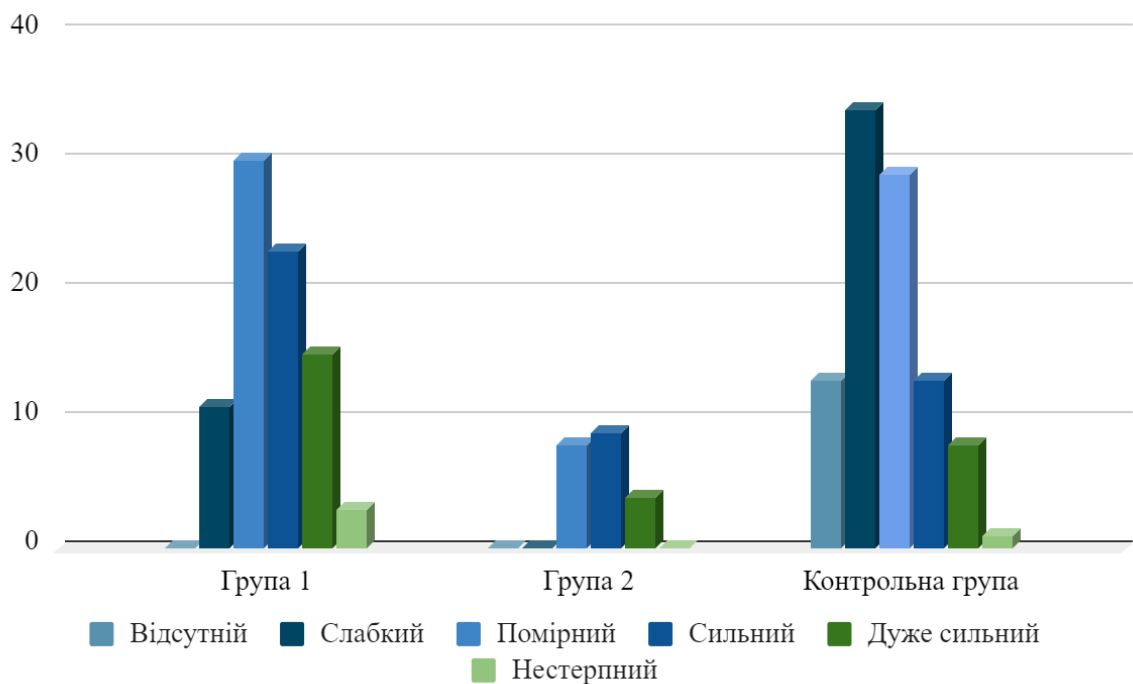


Рисунок 3.2.2 – Вираженість післяопераційного болю за евалюативною компонентою шкали Мак-Гілла (МРQ) серед пацієнтів різних вікових груп

Значимі відмінності встановлено між групою 1 та контрольною ($p<0,001$) і між групою 2 та контрольною ($p<0,001$). Поряд з цим евалюативна оцінка пацієнтів старечого віку не відрізнялася від такої серед пацієнтів похилого віку ($p=0,772$). Аналіз компонентів оцінки больового синдрому за МРQ продемонструвала дані представлені у табл.3.2.1. РІБ за сенсорною шкалою МРQ у групі 1 складав $9,27\pm0,62$ балів, у групі 2 – $11,91\pm1,09$ балів, а в КГ – $4,75\pm0,28$ балів. ІЧВД за сенсорною шкалою МРQ у групі 1 був на рівні $13,77\pm1,06$ балів, у групі 2 $30,86\pm3,39$ балів, у КГ $6,05\pm0,37$ балів.

Таблиця 3.2.1

Особливості оцінки післяопераційного больового синдрому за шкалою Мак-Гілла (MPQ) серед пацієнтів різних вікових груп, балів ($M \pm m$)

Показник MPQ	Група			р-значення
	Група 1 (n=82)	Група 2 (n=21)	КГ (n=98)	
Евалюативна шкала	2,62±0,12*	2,81±0,16*	1,71±0,12	<0,001 (1:3 – <0,001; 2:3 – <0,001; 1:2 – 0,772)
РІБ за сенсорною шкалою	9,27±0,62*/**	11,91±1,09*	4,75±0,28	<0,001 (1:3 – <0,001; 2:3 – <0,001; 1:2 – 0,045)
ІЧВД за сенсорною шкалою	13,77±1,06*/ *	30,86±3,39*	6,05±0,37	<0,001 (1:3 – <0,001; 2:3 – <0,001; 1:2 – <0,001)
РІБ за афективною шкалою	5,32±0,39*	4,91±0,73*	1,99±0,14	<0,001 (1:3 – <0,001; 2:3 – <0,001; 1:2 – 0,968)
ІЧВД за афективною шкалою	6,40±0,44**	11,52±1,55*	6,23±0,42	<0,001 (1:3 – 0,892; 2:3 – <0,001; 1:2 – <0,001)

Примітка. * – відносно КГ за результатами ANOVA з поправкою Бонфероні; ** – відносно групи 2 за результатами ANOVA з поправкою Бонфероні

Обидва параметри сенсорної шкали продемонстрували значимі відмінності між групами ($F=36,34$, $p<0,001$ для РІБ та $F=81,76$, $p<0,001$ для ІЧВД). У групі 1 РІБ за сенсорною шкалою був вищим порівняно з КГ ($p<0,001$) і нижчим від балу групи 2 ($p=0,045$), в той час як значення у групі 2 було вище від КГ ($p<0,001$). ІЧВД за сенсорною шкалою у КГ було нижчим порівняно з групою 1 ($p<0,001$) та групою 2 ($p<0,001$), а в групі 1 нижче, ніж у групі 2 ($p<0,001$).

За афективною шкалою РІБ у групі 1 складав $5,32\pm0,39$ балів, у групі 2 – $4,91\pm0,73$ балів, а в КГ – $1,99\pm0,14$ балів. Відмінності між групами статистично значимі ($F=37,87$, $p<0,001$). У КГ цей показник був нижчим, ніж у групі 1 ($p<0,001$) та групі 2 ($p<0,001$). Проте не виявлено різниці між групами похилого та старечого віку ($p=0,968$). ІЧВД за афективною шкалою у групі 1 був на рівні $6,40\pm0,44$ балів, у групі 2 – $11,52\pm1,55$ балів, а в КГ – $6,23\pm0,42$ балів. Показники мали статистично значимі відмінності між групами ($F=12,77$, $p<0,001$). Зокрема у групі 2 ІЧВД за афективною шкалою був вище, ніж у групі 1 ($p<0,001$) та КГ ($p<0,001$). Однак різниці між групою 2 та контрольною не встановлено ($p=0,892$).

Наприкінці раннього післяопераційного періоду вивчали рівень вираженості нейропатичного болю. Серед пацієнтів групи 1 нейропатичний біль виявлено у 37 (45,1%) пацієнтів, у групі 2 – у 7 (33,3%), а в КГ – у 46 (46,9%), що показано на рис.3.2.3.

За шкалою LANSS середнє значення у групі 1 складало $10,82\pm0,78$ балів, у групі 2 – $10,33\pm1,46$ балів, у КГ – $11,63\pm0,69$ балів. Не виявлено зв'язку між віковою категорією та частотою виявлення нейропатичного типу больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді.

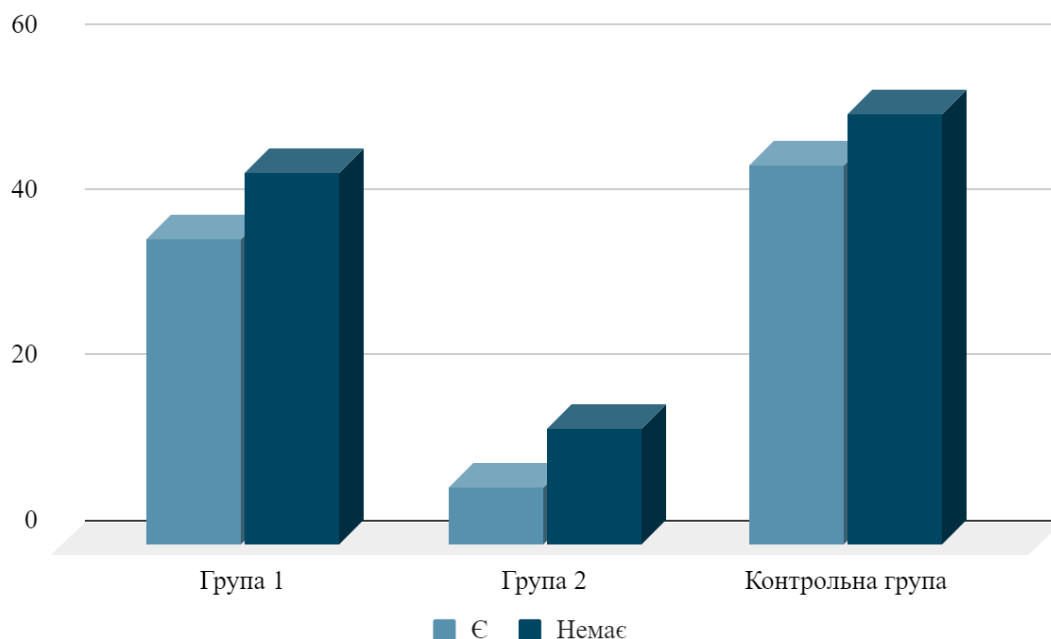


Рисунок 3.2.3 – Частота виявлення нейропатичного болю у ранньому післяопераційному періоді серед пацієнтів різних вікових груп

Таким чином, інтенсивність післяопераційного болю зростає з віком пацієнтів. У пацієнтів похилого та старечого віку більш виражені сенсорні відчуття больового синдрому та їх модальність в ранньому післяопераційному періоді. Вплив післяопераційного болю на афективну сферу більш виражений у літньому віці, зокрема для осіб старечого віку характерне ширше різноманіття переживань, спричинених больовим синдромом. Поряд з цим нейропатичний біль в післяопераційному періоді може зустрічатися незалежно від вікової категорії.

3.3. Аналіз маркерів стресу в післяопераційному періоді

Рівень сприйнятого стресу за шкалою PSS у групі 1 складав $18,93 \pm 1,06$ балів, у групі 2 – $24,52 \pm 2,16$ балів, в КГ – $11,94 \pm 0,67$ балів і статистично відрізнявся ($p < 0,001$) в усіх групах. У групі старечого віку рівень стресу був найвищим порівняно з пацієнтами похилого ($p = 0,020$) й молодого і середнього віку ($p < 0,001$), в той час як у пацієнтів похилого він був вищим, ніж у групі молодих осіб ($p < 0,001$).

Серед пацієнтів групи 1 було виявлено легкий ступінь стресу у 21 (25,6%) пацієнтів, помірний – у 42 (51,2%), виражений – у 19 (23,2%), а в групі 2 легкий стрес відмічали 3 (14,3%) пацієнтів, помірний – 8 (38,1%), виражений – 10 (47,6%). У КГ про легкий стрес повідомляли 59 (60,2%) респондентів, про помірний – 35 (35,7%), про виражений – 4 (4,1%). Розподіл вираженості стресу у різних вікових групах в ранньому післяопераційному періоді представлено на рис.3.3.1.

Виявлено статистичні відмінності між рівнем стресу у досліджуваних групах ($\chi^2 = 43,53$, $p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили між віковою групою та рівнем вираженості стресу ($\tau = 0,41$, $p < 0,001$), що вказує на вищий рівень стресу у пацієнтів старшої вікової категорії та його зростання разом із віком пацієнта.

У групі 1 нами встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між балами за шкалами PSS та ВАШ ($r = 0,81$, $p < 0,001$), середньої сили між PSS та евалюативною шкалою MPQ ($r = 0,59$, $p < 0,001$), а також слабкий – між PSS та ІЧВД за афективною шкалою MPQ ($r = 0,24$, $p = 0,003$), а у пацієнтів групи 2 визначено, що бал за шкалою PSS прямо корелював з ВАШ ($r = 0,44$, $p = 0,049$).

Для пацієнтів КГ характерним був прямий помірний кореляційний зв'язок між балами за шкалами PSS та ВАШ ($r = 0,61$, $p < 0,001$), й між PSS та евалюативною шкалою MPQ ($r = 0,48$, $p < 0,001$).

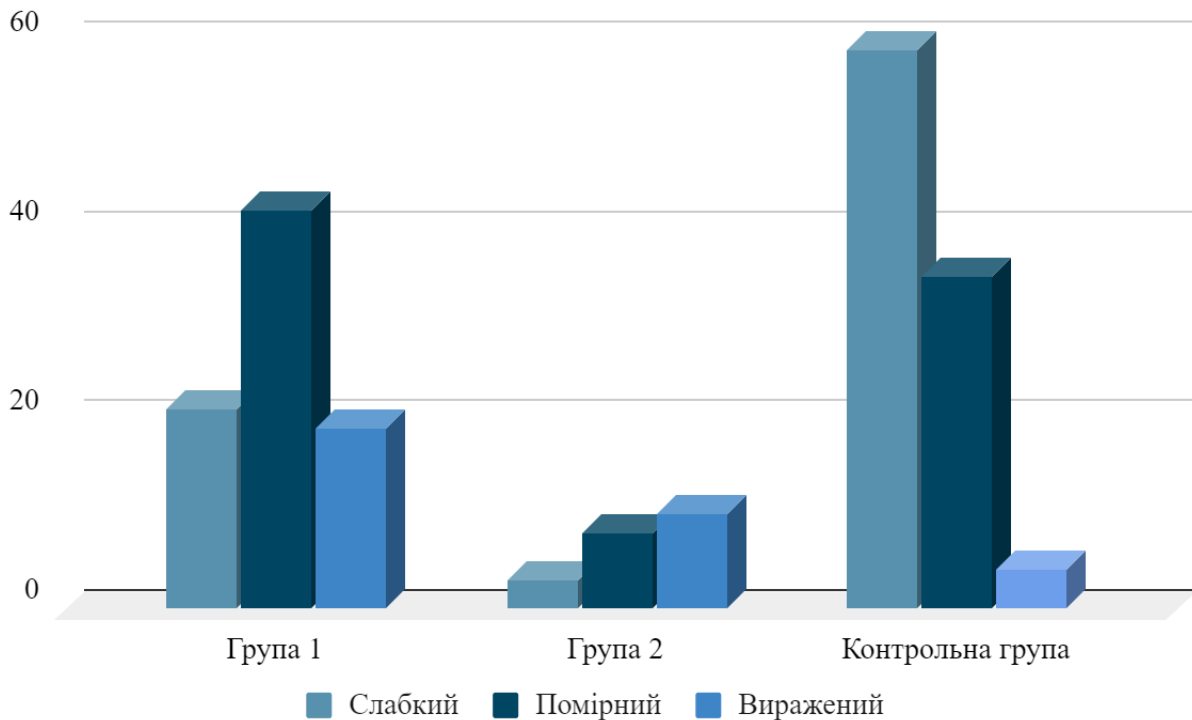


Рисунок 3.3.1 – Рівень вираженості стресу у ранньому післяопераційному періоді серед пацієнтів різних вікових груп

Індекс тяжкості інсомнії в групі 1 склав $14,43 \pm 0,72$ балів, у групі 2 – $15,62 \pm 1,55$ балів, в КГ – $8,65 \pm 0,55$, що статистично значимо відрізнялося між групами ($p < 0,001$). ISI був значимо нижчим у КГ порівняно з групою 1 ($p < 0,001$) та групою 2 ($p < 0,001$). Статистично значимих відмінностей між групами 1 та 2 не виявлено ($p = 0,877$).

У групі 1 було виявлено 12 (14,6%), які не мали інсомнії, 32 (39,0%) – з легким ступенем інсомнії, 26 (31,7%) – з помірним та 12 (14,6%) – з тяжким. Серед пацієнтів групи 2 не мав інсомнії 1 (4,8%) пацієнт, легкий ступінь мали 10 (47,6%), помірний і важкий – по 5 (23,8%). У КГ відсутність інсомнії відзначали 43 (43,9%) пацієнтів, інсомнію легкого ступеня – 43 (43,9%), помірною ступеня – 12 (12,2%). Інсомнія важкого ступеня серед осіб молодого й середнього віку в післяопераційному періоді не відзначалася. На рис.3.3.2. представлено розподіл пацієнтів різних вікових груп за тяжкістю інсомнії в ранньому післяопераційному періоді.

Встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнем інсомнії та віковою групою пацієнта ($\tau=0,39$, $p<0,001$), що вказує на вищий рівень інсомнії та частоту її виявлення серед осіб похилого і старечого віку.

У групі 1 встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між ступенем інсомнії та ступенем стресу ($\tau=0,63$, $p<0,001$), в той час як у групі 2 аналогічні параметри не корелювали. У пацієнтів КГ рівень інсомнії прямо сильно корелював з рівнем стресу ($\tau=0,71$, $p<0,001$). Пацієнти групи 1 продемонстрували пряму сильну кореляцію між балом ISI та балом за шкалою ВАШ ($r=0,82$, $p<0,001$) і пряму помірну між балом ISI та балом за PSS ($r=0,64$, $p<0,001$). У групі 2 кореляційний зв'язків між досліджуваними параметрами встановлено не було. У КГ ISI мав прямий кореляційний зв'язок з балами за шкалою ВАШ ($r=0,30$, $p<0,001$) та за шкалою PSS ($r=0,59$, $p<0,001$).

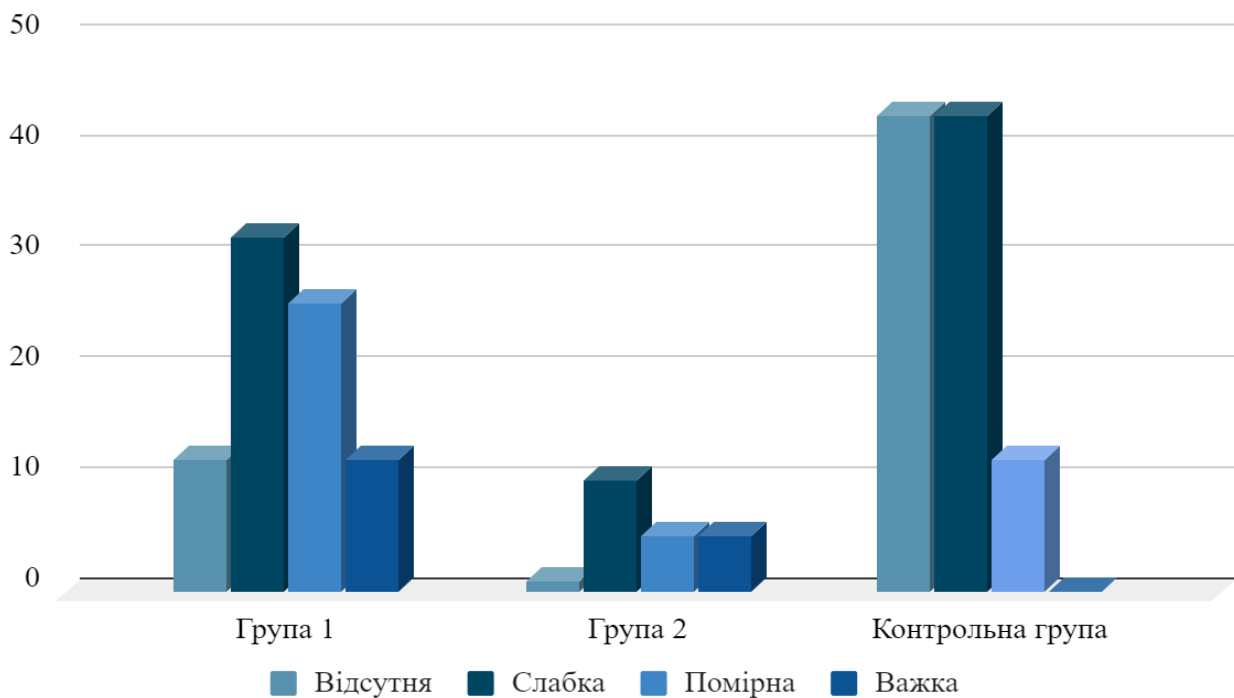


Рисунок 3.3.2 – Тяжкість інсомнії в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів різних вікових груп

У 1 добу після оперативного втручання рівень глюкози в крові у пацієнтів групи 1 складав $6,43 \pm 0,09$ ммоль/л, у групі 2 – $6,59 \pm 0,19$ ммоль/л, в КГ – $6,58 \pm 0,09$ ммоль/л, що статистично значимо не відрізнялося. Через 7 днів виявлено значиме

зниження концентрації глюкози у групі 1 ($p=0,002$) до $5,61\pm0,09$ ммоль/л та у КГ ($p<0,001$) до $5,11\pm0,06$ ммоль/л, в той час як у групі 2 відмінностей не виявлено ($p=0,586$), рівень глюкози складав $6,46\pm0,18$ ммоль/л, що показано на рис.3.3.3.

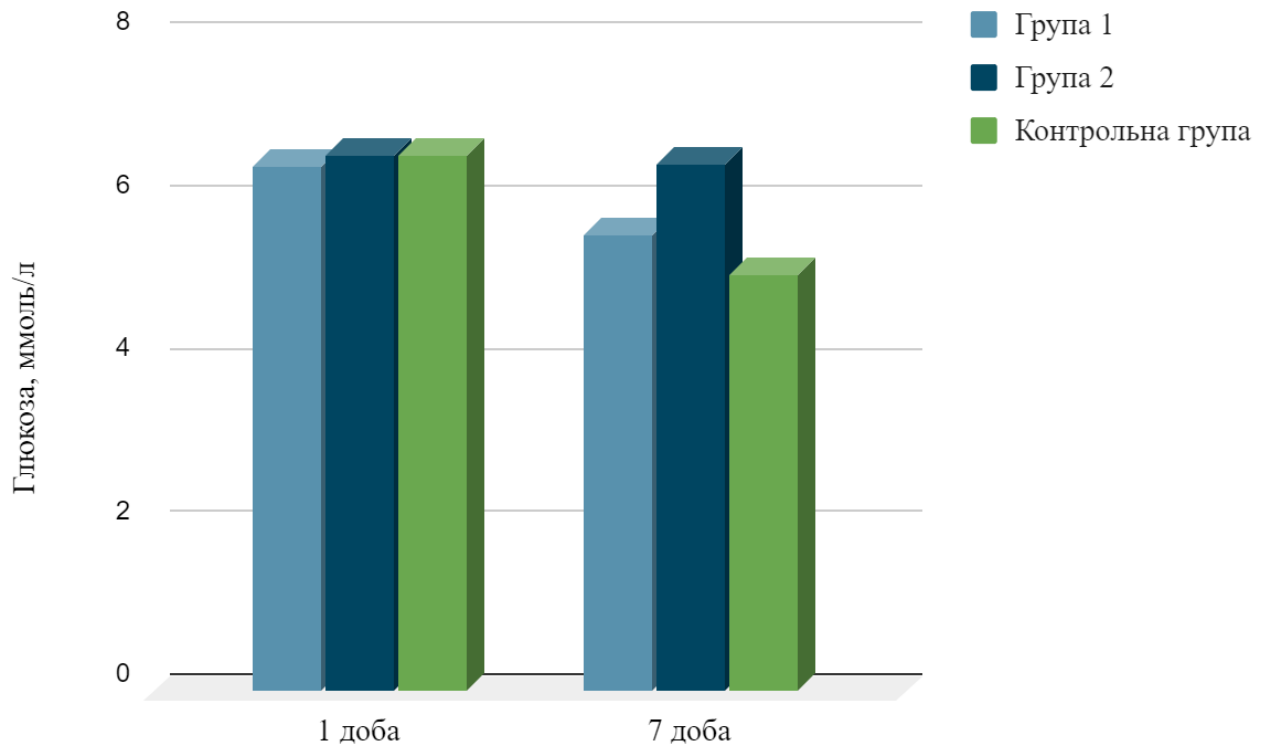


Рисунок 3.3.3 – Рівень глюкози крові в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів різних вікових категорій

Рівень кортизолу на 1 післяопераційну добу у пацієнтів похилого віку складав $649,82\pm4,62$ нмоль/л, а старечого – $661,42\pm7,81$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p=0,967$), що представлено на рис. 3.3.4. Поряд з цим у пацієнтів КГ цей показник був значимо меншим ($p<0,001$) і складав $589,99\pm10,27$ нмоль/л. Через 7 днів у групі 1 рівень кортизолу знизився до $536,46\pm3,82$ нмоль/л, у групі 2 – до $521,37\pm9,58$ нмоль/л, а в КГ – до $531,39\pm3,65$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p=0,223$).

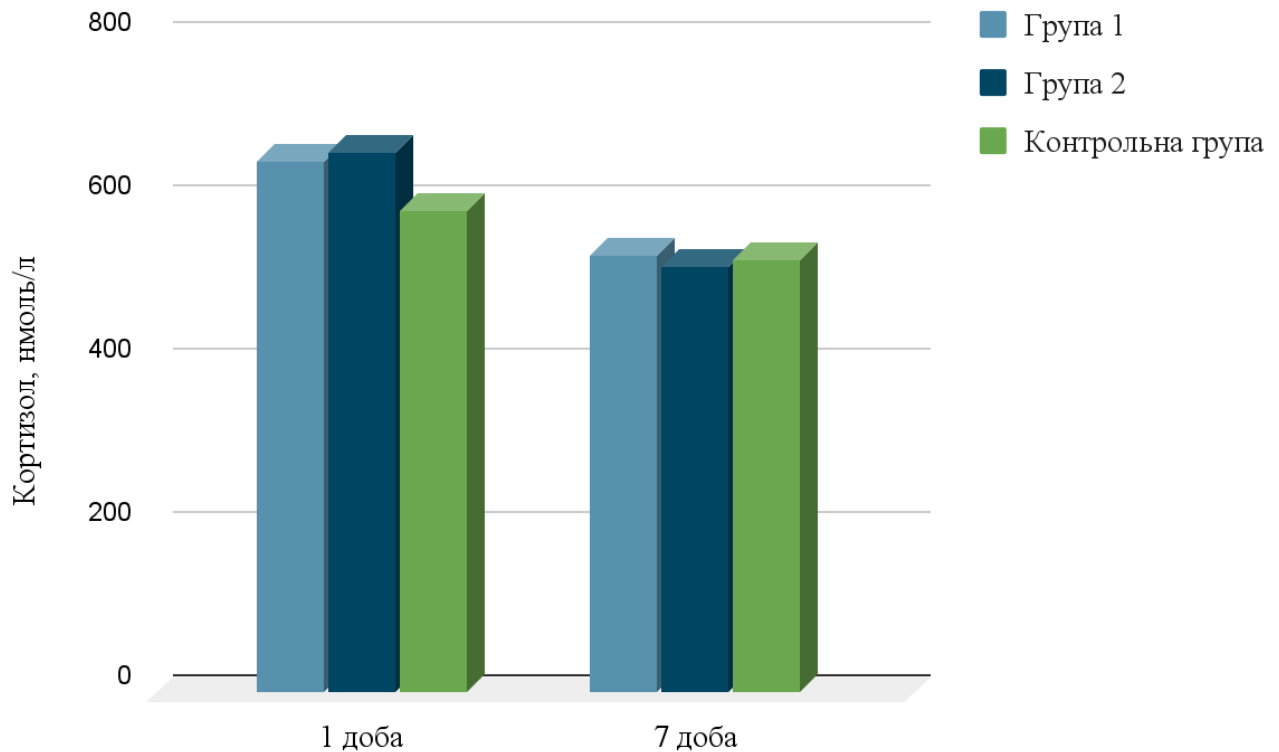


Рисунок 3.3.4 – Рівень кортизолу в крові у пацієнтів різних вікових груп в ранньому післяопераційному періоді

Таким чином в осіб похилого та старечого віку вищий ступінь сприйнятого стресу, рівень тяжкості інсомнії, концентрації глюкози та кортизолу в ранньому післяопераційному періоді. Рівень стресу був асоційований з післяопераційним болем в усіх групах.

Поряд з цим його ступінь вираженості поєднувався із різноманітним переживанням, спричиненим післяопераційним болем лише в осіб похилого віку, що може бути пов'язане з віковими особливостями психоемоційного стану. Рівень інсомнії корелював зі ступенем стресу та інтенсивністю післяопераційного болю в усіх, крім осіб старечого віку, що може вказувати на генез розладів сну. Зокрема, відсутність асоціації між інсомнією та стресом і больовим синдромом може вказувати на її первинність внаслідок органічних вікових змін з боку нервової системи.

Протягом раннього післяопераційного періоду відсутні зміни концентрації глюкози крові у пацієнтів старечого віку, що зумовлює пошук додаткових

біомаркерів стрес-реакції на хірургічне втручання у пацієнтів цієї вікової категорії. Рівень кортизолу в осіб похилого та старечого віку вищий у 1 добу після оперативного втручання, однак знижується до значень КГ протягом 7 діб післяопераційного періоду.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Клінічні характеристики післяопераційного болю у осіб похилого та старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 2 (66): 78–82. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.78>

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ

4.1. Визначення факторів ризику персистенції післяопераційного болю

На 21 добу після оперативного втручання у пізньому післяопераційному періоді було встановлено 67 випадків збереження післяопераційного больового синдрому, з них 34 (41,5%) у групі 1, 16 (76,2%) у групі 2 та 17 (17,3%) у КГ. Виявлено, зростання ймовірності персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді із зростанням віку пацієнта ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$).

Для визначення можливих факторів ризику персистенцію болю клініко-психофізіологічні показники раннього післяопераційного періоду уніваріантному бінарному логістичному аналізу для встановлення нескорегованих значень відношень шансів, що продемонстровано у табл.4.1.1.

Встановлено, що основними клініко-психофізіологічними предикторами персистенції болю є вік, оцінка за шкалами ВАШ, PSS, ISI та MPQ (евалюативна шкала, РІБ за сенсорною шкалою, ІЧВД за сенсорною шкалою, РІБ за афективною шкалою) на 7 добу.

Статистично значущого зв'язку між статтю, рівнем болю за шкалою ВАШ на 1 добу, ІЧВД за афективною шкалою MPQ, значенням за шкалою LANSS і ризиком персистенції болю не виявлено.

Прогностична значимість лабораторних маркерів раннього післяопераційного періоду за даними уніваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу продемонстровані у табл.4.1.2.

Таблиця 4.1.1

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу клініко-психофізіологічних предикторів персистенції післяопераційного болю

Параметр	Відношення шансів	95% довірчий інтервал	p-значення
Вік	1,05	1,02-1,08	<0,001
Стать	1,21	0,66-2,21	0,536
ВАШ 1, доба	27,18	0,01-176,28	0,984
ВАШ 7, доба	1,25	1,16-1,35	<0,001
Евалюативна шкала MPQ	26,24	10,34-66,58	<0,001
РІБ за сенсорною шкалою MPQ	1,07	1,01-1,13	0,017
ІЧВД за сенсорною шкалою MPQ	1,04	1,01-1,06	0,004
РІБ за афективною шкалою MPQ	1,12	1,02-1,23	0,017
ІЧВД за афективною шкалою MPQ	0,98	0,92-1,04	0,541
PSS	1,22	1,15-1,29	<0,001
ISI	1,17	1,10-1,23	<0,001
LANSS	0,99	0,95-1,03	0,663

Таблиця 4.1.2

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу лабораторних маркерів персистенції післяопераційного болю

Параметр	Відношення шансів	95% довірчий інтервал	p-значення
Глюкоза, 1 доба	0,96	0,69-1,38	0,887
Глюкоза, 7 доба	1,51	1,06-2,15	0,021
Кортизол, 1 доба	1,01	1,008-1,017	<0,001
Кортизол, 7 доба	0,99	0,99-1,01	0,698

Серед лабораторних показників прогностичну значимість продемонстрували рівень глюкози крові на 7 добу та рівень кортизолу на 1 добу від оперативного втручання. Концентрація глюкози в крові на 1 добу та кортизолу на 7 добу не були асоційованими з персистуванням післяопераційного больового синдрому у досліджуваних пацієнтів.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу статистично значущих ($p < 0,05$) предикторів персистенції післяопераційного болю методом зворотного включення Вальда з порогом для включення $p < 0,05$ та для виключення $p < 0,1$. Модель зведена за 7 кроків, при цьому на останньому залишились 4 незалежних предиктора, що представлені у табл.4.1.3.

Нами визначено, що прогностичне значення щодо ризику персистенції післяопераційного больового синдрому мають вік, бал за шкалою ВАШ на 7 добу, бал за евалюативною шкалою MPQ та концентрація кортизолу в крові у 1 добу після оперативного втручання. При цьому шанс персистування післяопераційного больового синдрому зростає у 1,08 разів (ВШ = 1,08, 95% ДІ 1,02-1,15, $p = 0,009$) з на кожен рік більш старечого віку, у 1,26 разів (ВШ = 1,26, 95% ДІ 1,13-1,41, $p < 0,001$) на кожен бал за 100-бальною шкалою ВАШ на 7 добу, у 11,37 разів (ВШ

= 11,37, 95% ДІ 1,45-88,96, $p=0,021$) на кожен бал за евалюативною шкалою MPQ та в 2,36 рази (ВШ = 2,36, 95% ДІ 1,07-4,99, $p=0,013$) на кожен нмоль/л концентрації кортизолу у 1 добу післяоперативного втручання.

Таблиця 4.1.3

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу лабораторних маркерів персистенції післяопераційного болю

Параметр	Коефіцієнт $B \pm m$	Відношення шансів	95% довірчий інтервал	p-значення
Константа	-10,01 $\pm$ 4,66	-	-	0,031
Вік	0,78 $\pm$ 0,03	1,08	1,02-1,15	0,009
ВАШ, доба	0,23 $\pm$ 0,06	1,26	1,13-1,41	<0,001
Евалюативна шкала MPQ	2,43 $\pm$ 1,05	11,37	1,45-88,96	0,021
Кортизол, 1 доба	0,86 $\pm$ 0,08	2,36	1,07-4,99	0,013

Таким чином факторами ризику персистенції післяопераційного больового синдрому визначено вік хворого, оцінку вираженості болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрацію кортизолу в крові на 1 добу.

4.2. Розробка методики прогнозування ризику персистенції післяопераційного болю

За даними мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу нами побудовано прогностичну модель ризику персистенції післяопераційного болю, що описується рівнянням 4.2.1:

$$p = 1 / (1 + \exp(10,01 - 0,78 * X_1 - 0,23 * X_2 - 2,43 * X_3 - 0,86 * X_4)), \quad (4.2.1)$$

де X_1 – вік, років;

X_2 – ВАШ на 7 добу, балів;

X_3 – евалюативна шкала за MPQ, балів;

X_4 – концентрація кортизолу в крові на 1 добу, нмоль/л.

Класифікаційна характеристика побудованої моделі прогнозування ризику персистенції післяопераційного болю представлено у табл.4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Матриця класифікацій побудованої моделі визначення ризику персистенції післяопераційного болю

Випадки, що спостерігалися	Прогнозовані випадки		Всього
	Прогнозовано персистенцію болю	Прогнозовано відсутність персистенції болю	
Пацієнти з персистуючим післяопераційним болем	61	6	67
Пацієнти ,без персистуючим післяопераційним болем	9	125	134
Всього	70	131	201

Точність побудованої прогностичної моделі оцінювалася за даними навчальної вибірки і складала 92,5%. Точкові та інтервальні оцінки показників

ефективності регресійної моделі були розраховані за матрицею класифікацій і складали:

- ймовірність правильно прогнозованого позитивного результату (чутливість) при використанні зазначеної моделі – 87,1%;
- ймовірність правильно прогнозованого негативного результату (специфічність) – 95,4%
- прогностичність позитивного результату тесту – 91,0%.
- прогностичність негативного результату тесту – 93,3%.

Для аналізу адекватності побудованої моделі нами було проведено аналіз кривої операційних характеристик, що відповідає нашому регресійному рівнянню і представлена на рис.4.2.1.

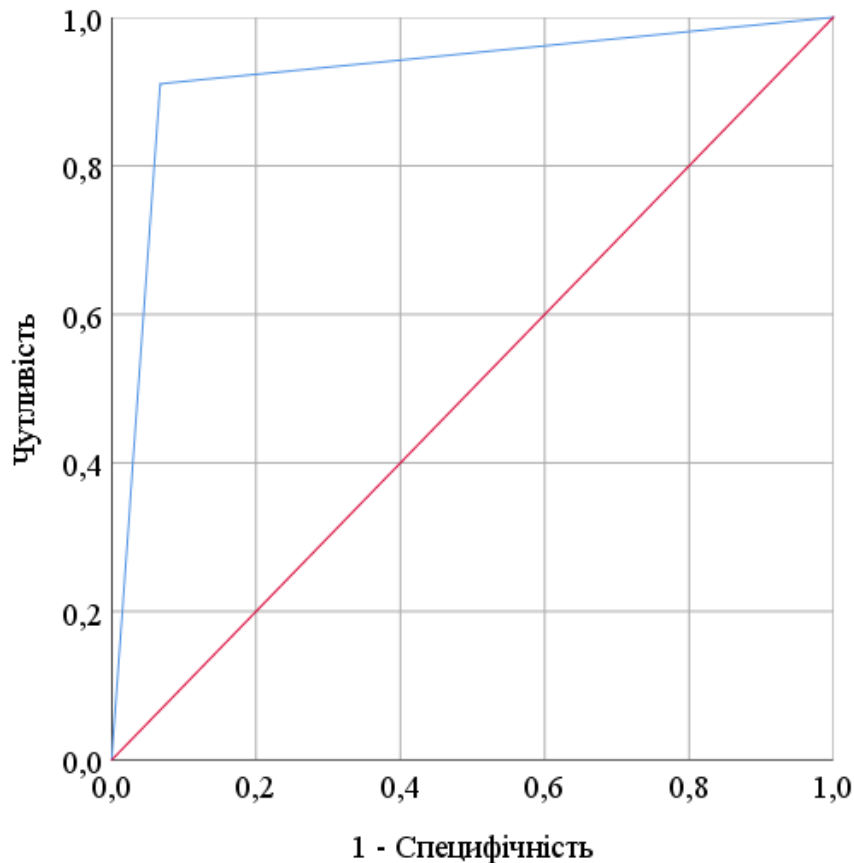


Рисунок 4.2.1 – Аналіз кривої операційних характеристик регресійного рівняння

Побудована чотирифакторна модель виявила залежність ризику персистенції післяопераційного болю від факторних ознак, площа під ROC-

кривою $AUC = 0,92 \pm 0,02$ (95% ДІ 0,88 – 0,97) статистично значимо ($p < 0,001$) перевищує 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі.

Таким чином, нами побудована бінарна логістична регресійна модель дозволяє прогнозувати ризик персистенції післяопераційного больового синдрому за чотирма факторними ознаками: вік, вираженість болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрація кортизолу в крові на 1 добу, точність якої складала 92,5%, а специфічність – 95,4%.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Телегань В. О. Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 68-72. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.68>

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ НОЦИЦЕПЦІЇ

5. 1. Аналіз пресорної алгометрії як маркеру формування ноцицепції на етапі трансдукції

За допомогою пресорної алгометрії оцінювали стан сприймаючого апарату ноцицептивної системи в ранньому післяопераційному періоді. Для обстеження було обрано дистальні відділи верхніх кінцівок, враховуючи їх мінімальну задіяність у складі зони оперативного втручання. Больовий поріг пресорного впливу на верхніх кінцівках у групі 1 складав $51,03 \pm 1,62$ Н, а в групі 2 – $44,34 \pm 1,45$ Н і був статистично значимо нижчим ($p=0,006$). Больовий поріг у пацієнтів КГ склав $54,11 \pm 2,92$ Н і був значимо вище порівняно з групою 2 ($p=0,015$) та не відрізнявся від показників групи 1 ($p=0,947$), що продемонстровано на рис.5.1.1.

Отримані відмінності демонструють вищий больовий поріг в осіб похилого і старечого віку, що може обумовлюватись віковими зрушеннями чутливості, зокрема через метаболічну супутню патологію та її вплив на дендрити аферентних нейронів.

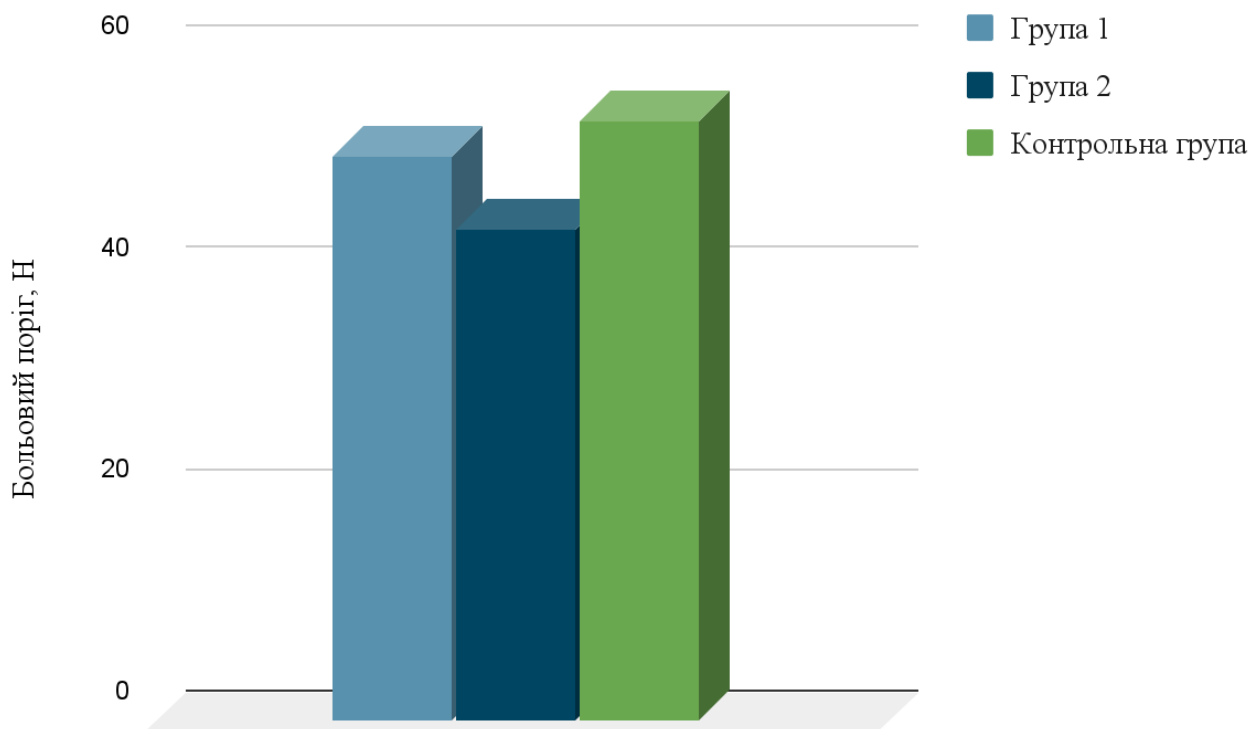


Рисунок 5.1.1 – Больові пороги пресорного впливу на верхніх кінцівках у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

Поряд з цим визначали рівень толерантності до болю внаслідок пресорного впливу на верхніх кінцівках, що становив у групі 1 $82,51 \pm 2,91$ Н, у групі 2 – $72,96 \pm 5,22$ Н, в КГ – $95,28 \pm 2,92$ Н і представлений на рис. 5.1.2.

Відмічено статистично нижчу толерантність до болю у пацієнтів групи 1 ($p=0,006$) та групи 2 ($p=0,003$) порівняно з КГ, однак між групами похилого та старечого віку відмінностей не виявлено ($p=0,466$).

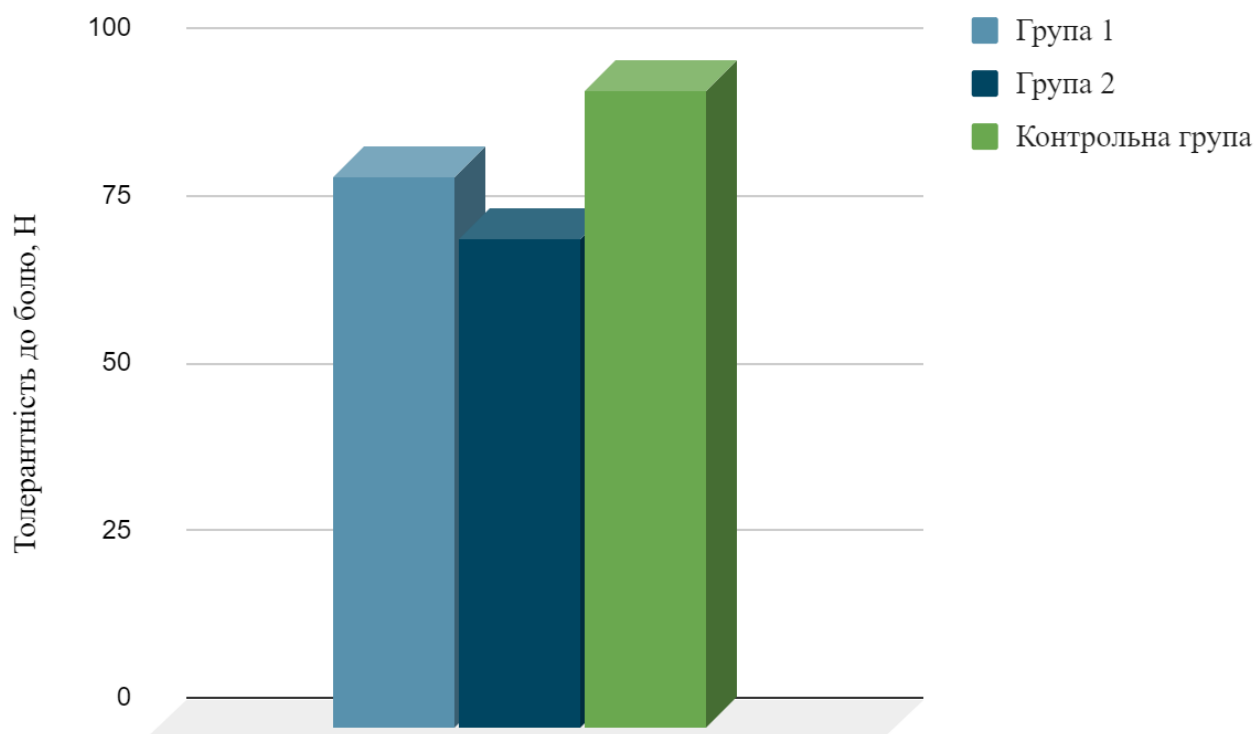


Рисунок 5.1.2 – Толерантність до болю внаслідок пресорного впливу на верхніх кінцівках у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

У групі 1 толерантність до болю зворотно слабо корелювала з балом за еалюативною шкалою MPQ ($r = -0,23$, $p = 0,005$), за шкалою ВАШ ($r = -0,22$, $p = 0,003$) та зворотно середньо з РІБ за афективною шкалою MPQ ($r = -0,36$, $p = 0,033$), а поріг болю не асоціював з клініко-психофізіологічними параметрами.

У пацієнтів групи 2 встановлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили між толерантністю до болю і балом за еалюативною шкалою MPQ ($r = -0,41$, $p = 0,004$), а також між толерантністю до болю і РІБ за афективною шкалою MPQ ($r = -0,39$, $p = 0,012$).

Кореляційний аналіз у КГ продемонстрував прямий зв'язок середньої сили між порогом больового відчуття, викликаного пресорним навантаженням на дистальні відділи верхньої кінцівки, та ІЧВД за сенсорною шкалою MPQ ($r = 0,42$, $p = 0,017$), а також зворотний між толерантністю до болю та балами за

евалюативною шкалою MPQ ($r = -0,52$, $p = 0,008$) і за шкалою ВАШ ($r = -0,47$, $p = 0,023$).

Таким чином спостерігається відмінність сприйняття післяопераційного болю на етапі її трансдукції у пацієнтів похилого та старечого віку, що, ймовірно, зумовлено віковими особливостями метаболізму та трофіки оточучих тканин.

5.2 Аналіз показників електронейроміографії як маркеру формування ноцицепції на етапі трансмісії

Стан ноцицептивної системи на етапі трансмісії у ранньому післяопераційному періоді оцінювали за швидкістю проведення по сенсорних волокнах на верхніх та нижніх кінцівках. Сенсорна швидкість проведення збудження по n. ulnaris складала у групі 1 $52,15 \pm 0,89$ м/с зліва та $53,03 \pm 0,75$ м/с справа, у групі 2 – $53,17 \pm 1,99$ м/с зліва та $52,55 \pm 1,79$ м/с справа, а в КГ – $55,3 \pm 0,75$ м/с зліва та $55,24 \pm 0,71$ м/с справа, що представлено на рис.5.2.1.

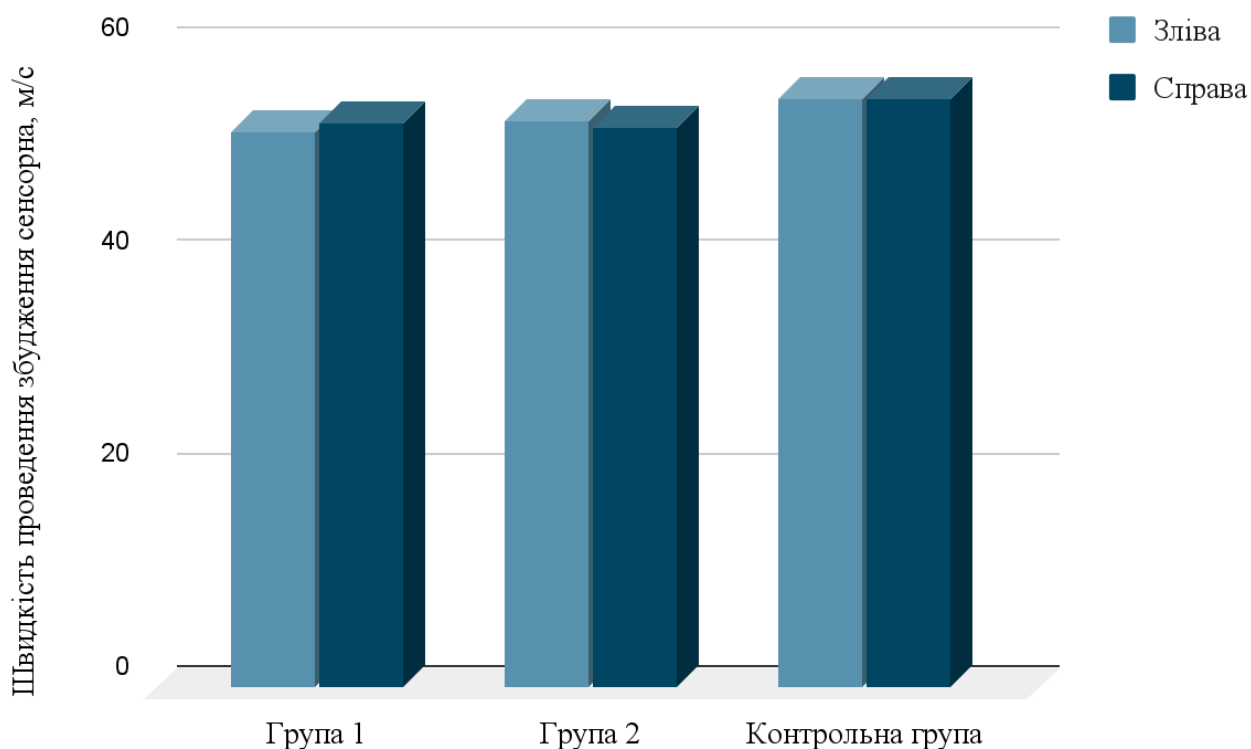


Рисунок 5.2.1 – Сенсорна швидкість проведення збудження по n. ulnaris у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

Не було встановлено статистично значимих відмінностей за сенсорною швидкістю проведення збудження по волокнам *n. ulnaris* між правою і лівою сторонами, а також між пацієнтами різних груп у ранньому післяопераційному періоді.

Вимірювання швидкості проведення збудження по сенсорним волокнам *n. medianus* продемонструвало, що у групі 1 вона складала $59,09 \pm 0,77$ м/с зліва та $58,69 \pm 0,82$ м/с справа, у групі 2 – $56,01 \pm 1,47$ м/с зліва та $59,43 \pm 1,48$ м/с справа, а в КГ – $59,12 \pm 0,74$ м/с зліва та $59,26 \pm 0,75$ м/с справа, і показано на рис.5.2.2.

Статистично значимих відмінностей між сенсорними швидкостями проведення збудження у ранньому післяопераційному періоді по *n. medianus* зліва та справа в усіх групах, а також між різними віковими категоріями не виявлено.

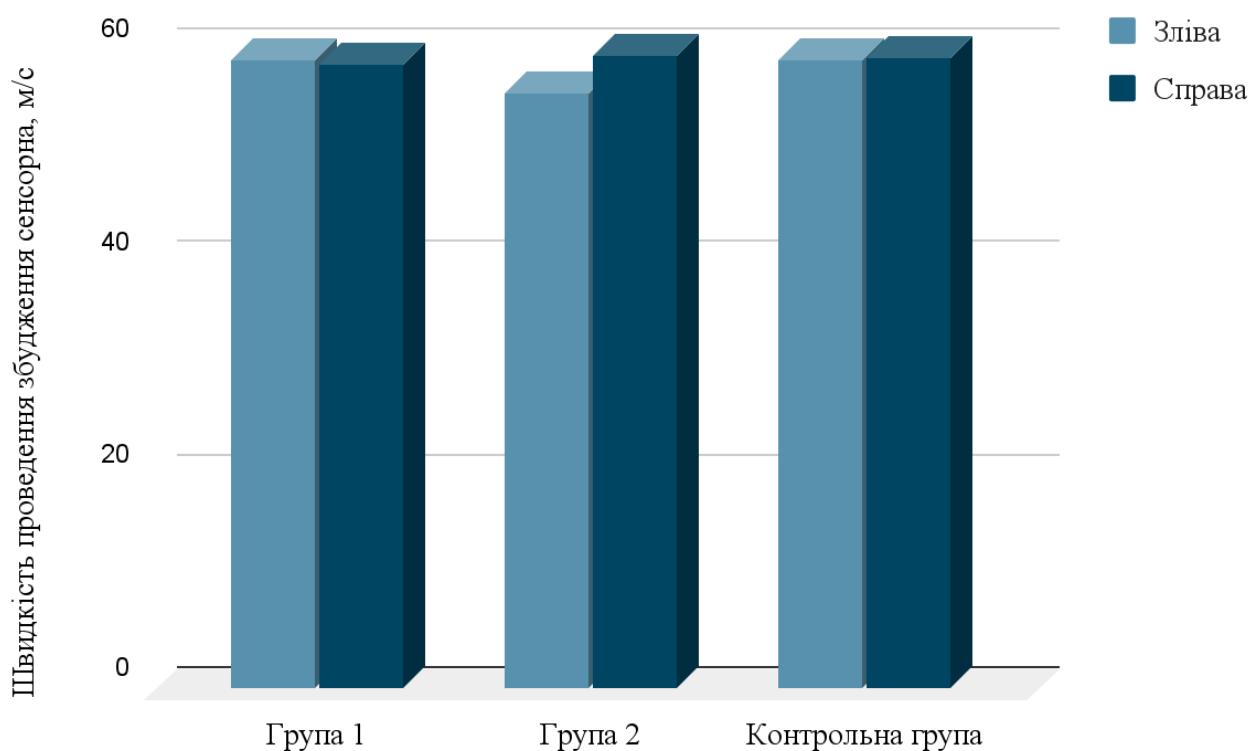


Рисунок 5.2.2 – Сенсорна швидкість проведення збудження по *n. medianus* у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

При оцінці сенсорної швидкості проведення збудження на нижніх кінцівках у ранньому післяопераційному періоді вимірювання проводили для *n. peroneus*

superficialis та n. suralis. Так для n. peroneus superficialis було отримано наступні значення: $48,26 \pm 1,19$ м/с зліва та $47,92 \pm 1,21$ м/с справа у групі 1, $42,34 \pm 2,44$ м/с зліва та $42,74 \pm 2,15$ м/с справа у групі 2 та $48,15 \pm 1,09$ м/с зліва та $48,96 \pm 1,07$ м/с справа у КГ, що зображено на рис.5.2.3.

Відмінностей між обстежуваними сторонами в усіх групах не було визначено. У ранньому післяопераційному періоді для осіб групи 2 було виявлено статистично значимо нижчу сенсорну швидкість проведення збудження n. peroneus superficialis порівняно з групою 1 ($p=0,017$ зліва та $p=0,029$ справа) та КГ ($p=0,019$ зліва та $0,022$ справа). Поряд із цим в осіб групи 1 та контрольної цей показник статистично значимо не відрізнявся.

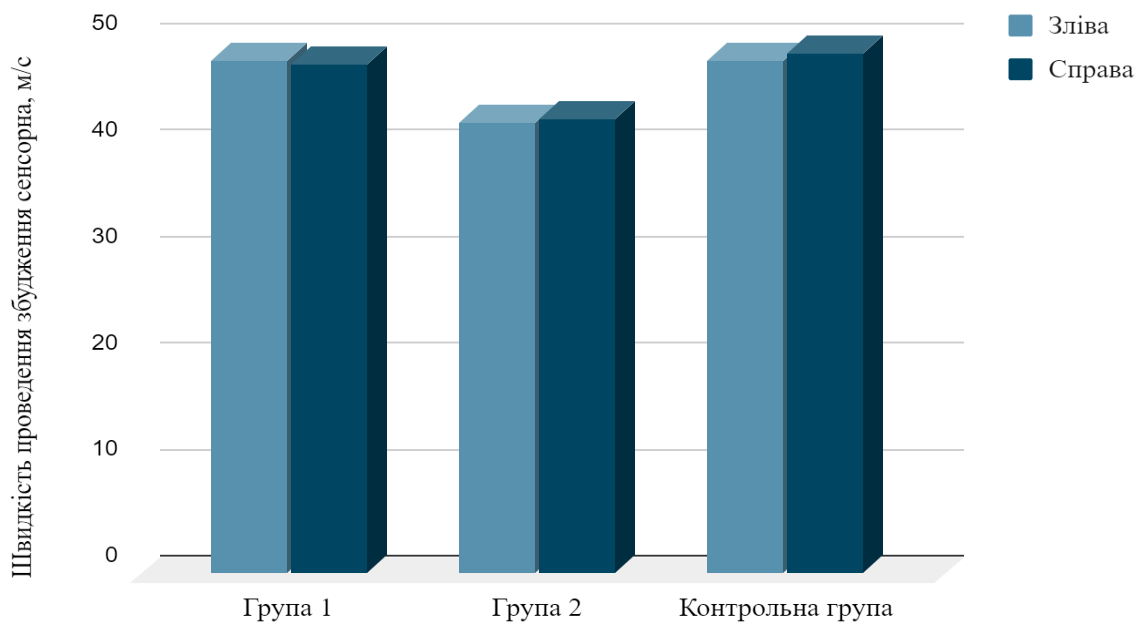


Рисунок 5.2.3 – Сенсорна швидкість проведення збудження по n. peroneus superficialis у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

Сенсорна швидкість проведення збудження по n. suralis складала у групі 1 $49,22 \pm 2,01$ м/с зліва та $49,18 \pm 2,16$ м/с справа, у групі 2 – $43,69 \pm 1,07$ м/с зліва та $44,19 \pm 1,01$ м/с справа, а в КГ – $49,03 \pm 1,16$ м/с зліва та $50,18 \pm 1,03$ м/с справа, що представлено на рис.5.2.4.

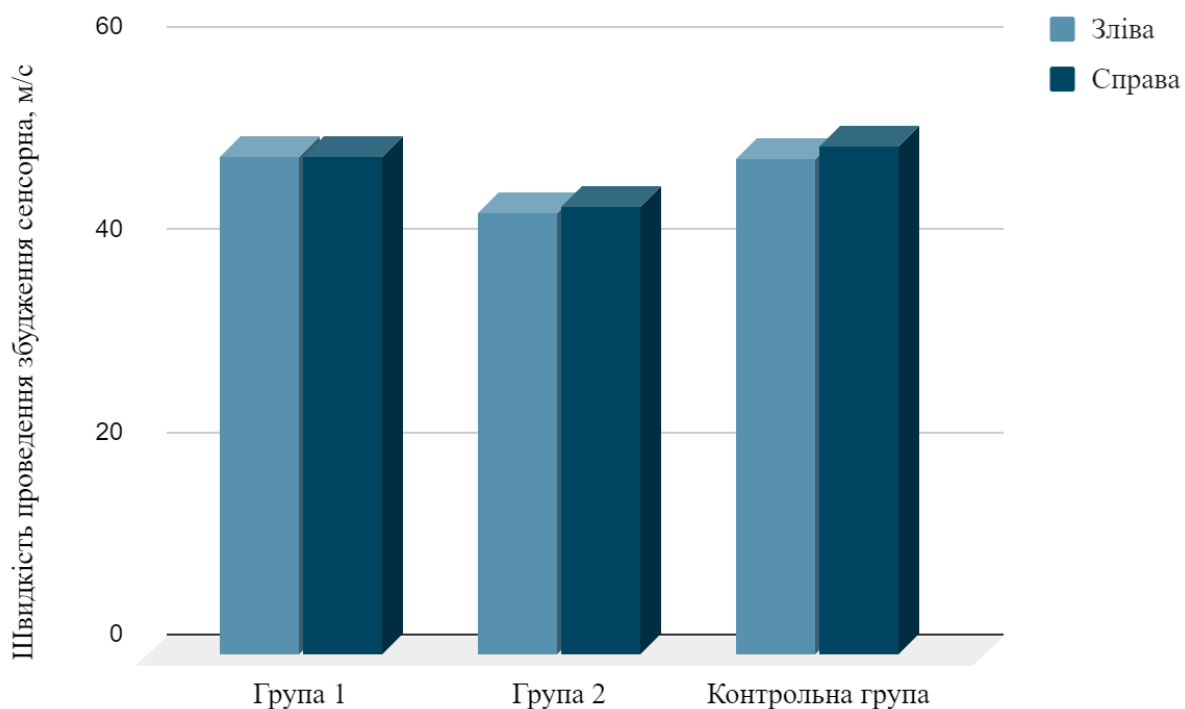


Рисунок 5.2.4 – Сенсорна швидкість проведення збудження по n. suralis у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

Не визначено статистично значимих відмінностей між швидкістю проведення збудження по сенсорним волокнам n. suralis зліва та справа в усіх групах. В групі 2 встановлено статистично значуще зниження сенсорної швидкості проведення збудженням по n. suralis відносно групи 1 ($p=0,011$ зліва та $p=0,008$ справа) та КГ ($p=0,013$ зліва та $0,007$ справа), в той час як між групою 1 та контрольною відмінностей не було виявлено.

Таким чином, на етапі трансмісії больового імпульсу по верхніх кінцівках відсутні вікові відмінності у ранньому післяопераційному періоді.

5.3.Аналіз показників електронейроміографії як маркеру формування ноцицепції на етапі модуляції

На етапі модуляції стан ноцицептивної системи оцінювали шляхом вимірювання порогу болю та порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, а також їх співвідношення.

Поріг болю статистично відрізнявся ($p=0,030$) у групах і складав у групі 1 $5,79\pm0,13$ мА, у групі 2 – $5,46\pm0,42$ мА, а в КГ – $6,32\pm0,19$ мА, що продемонстровано на рис.5.3.1.

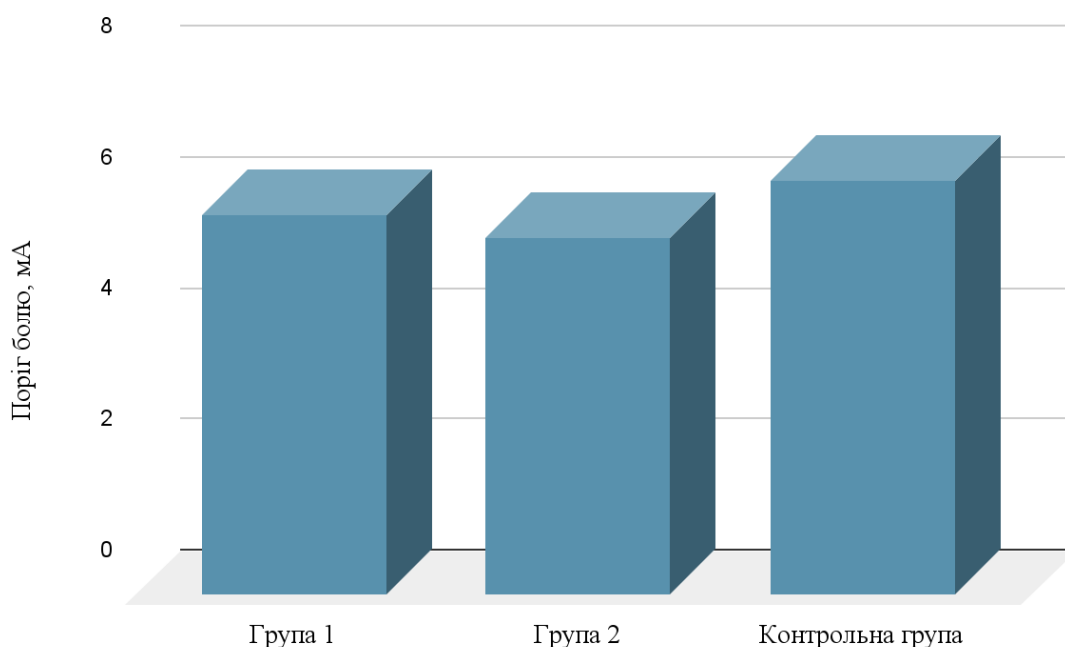


Рисунок 5.3.1 – Поріг болю у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

У групах 1 та 2 не виявлено статистично значущих відмінностей ($p=0,702$), в той час як у КГ показник був достовірно вищим порівняно з групою 1 ($p=0,047$) та групою 2 ($p=0,042$).

Поріг рефлексу статистично значимо не відрізнявся в усіх групах і складав у групі 1 $6,91\pm0,17$ мА, в групі 2 – $6,69\pm0,53$ мА, в КГ – $6,73\pm0,21$ мА, та представлено на рис.5.3.2.

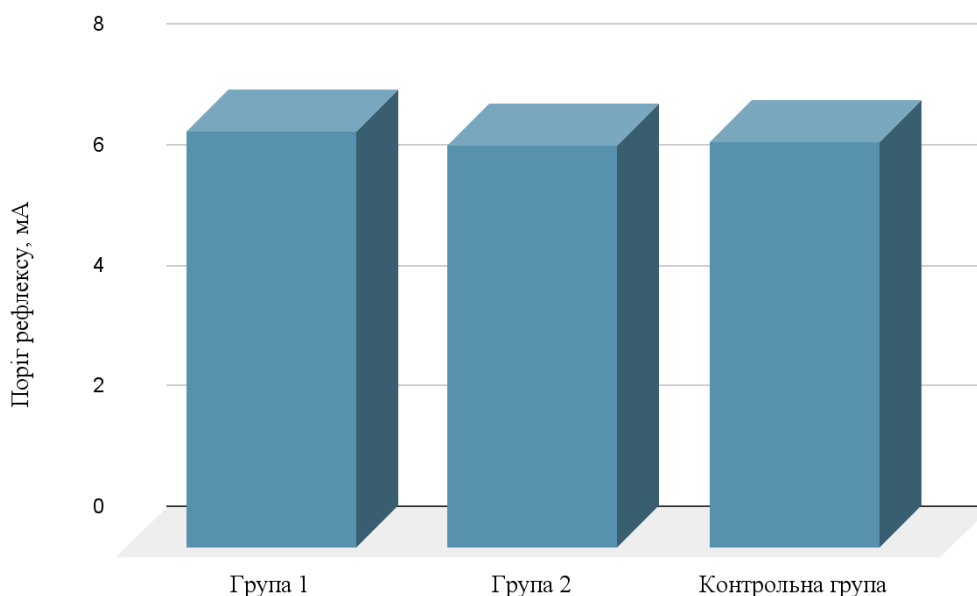


Рисунок 5.3.2 – Поріг рефлексу у пацієнтів різних вікових категорій в ранньому післяопераційному періоді

Співвідношення порогу болю до порогу рефлексу продемонстрували статистично значущі ($p < 0,001$) відмінності в усіх групах, що представлено на рис.5.3.3.

Зокрема відношення порогу болю до порогу рефлексу у групі 1 становив $0,85 \pm 0,01$, а в групі 2 – $0,82 \pm 0,02$, що було значимо нижче порівняно з КГ ($p < 0,001$), в якій цей параметр складав $0,94 \pm 0,005$.

Таким чином у ранньому післяопераційному періоді виявляються зміни ноцицепції на етапі модуляції, що проявляється в осіб похилого і старечого віку у зниженні порогів больової чутливості внаслідок недостатньої супраспінальної антиноцицептивної активності.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Телегань В. О., Тарасенко К. В. Особливості післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку на різних етапах ноцицепції. Проблеми екології та медицини. 2023; 27(3-4): 21-25. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.3-4.04>

РОЗДІЛ 6

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО І СТАРЕЧОГО ВІКУ ТА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

6.1. Динаміка клініко-психофізіологічної оцінки післяопераційного болю та маркерів стресу в післяопераційному періоді залежно від тактики післяопераційного знеболення

Для оцінки антиноцицептивного потенціалу мелатоніну в післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку було проаналізовано вираженість післяопераційного болю за шкалою ВАШ. Встановлено статистично значущу різницю між балом за шкалою ВАШ після призначення післяопераційного знеболення як в групі 1а ($42,73 \pm 2,98$ балів до та $12,82 \pm 2,49$ балів після, $p < 0,001$), так і в групі 1б ($53,82 \pm 2,31$ балів до та $34,18 \pm 3,15$ балів після, $p < 0,001$), що показано на рис.6.1.1.

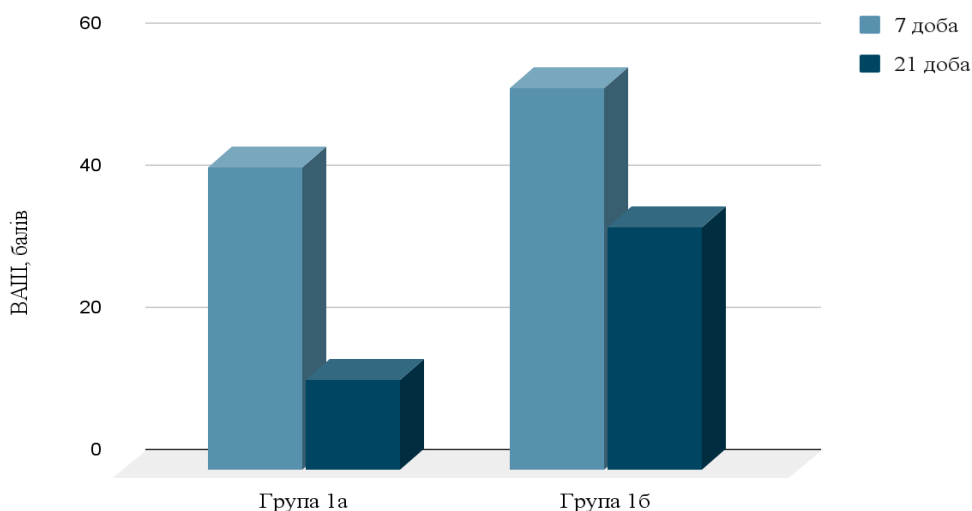


Рисунок 6.1.1 – Динаміка вираженості післяопераційного больового синдрому за шкалою ВАШ при застосуванні мелатоніну в осіб похилого і старечого віку

Враховуючи статистично значимо нижчий ($p<0,001$) вихідний бал за ВАШ на 7 добу післяопераційного періоду в групі 1а, було проведено коваріаційний аналіз при сталому значенні коваріати 40,73 балів, який продемонстрував значимі ($p=0,003$) відмінності між групами на 21 добу післяопераційного періоду, що представлено на рис.6.1.2. Таким чином за умови однакової вираженості больового синдрому на 7 добу у пацієнтів похилого та старечого віку, яким додатково призначали мелатонін, було встановлено меншу вираженість післяопераційного болю на 21 добу післяопераційного періоду, а саме $12,53\pm0,38$ балів у групі 1а проти $26,16\pm0,61$ балів у групі 1б.

Нами встановлено зниження оцінки больового синдрому за евалюативною шкалою MPQ в обох досліджуваних групах, зокрема з $2,39\pm0,14$ балів на 7 добу до $1,25\pm0,15$ балів на 21 добу у групі 1а ($p=0,026$) та з $2,89\pm0,13$ балів на 7 добу до $2,44\pm0,12$ балів на 21 добу у групі 1б ($p=0,018$), що представлено на рис.6.1.3.

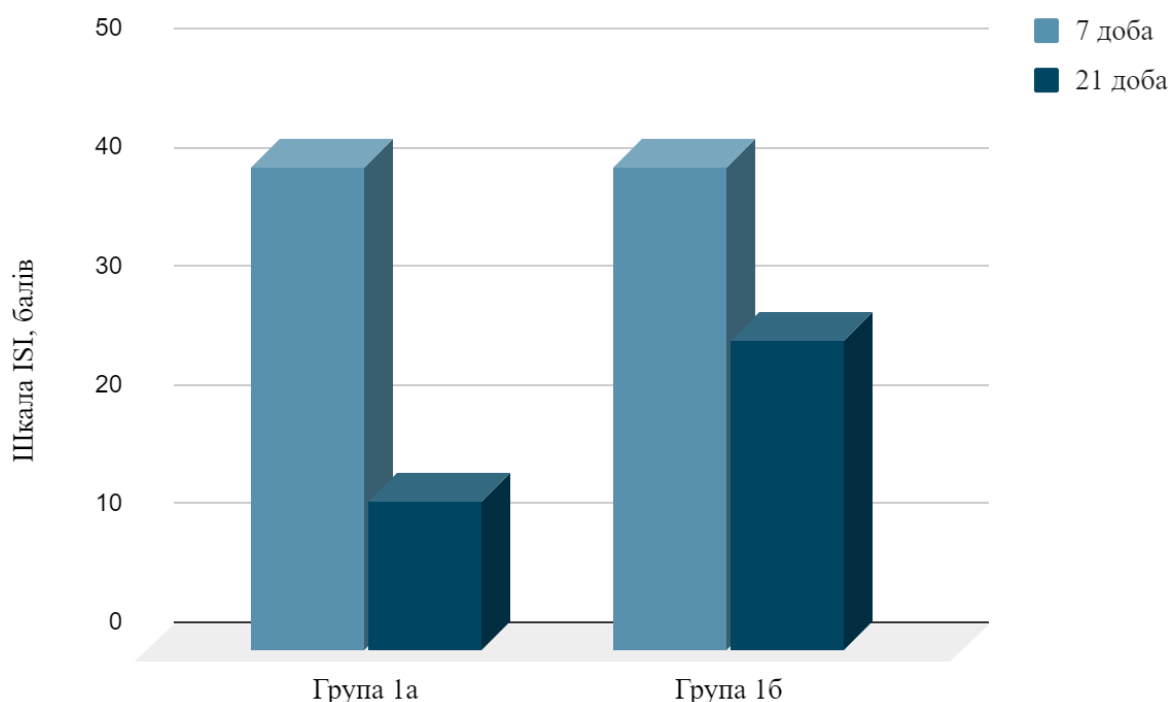


Рисунок 6.1.2 – Вираженість больового синдрому на 21 добу післяопераційного періоду при сталій коваріаті (ВАШ на 7 добу)

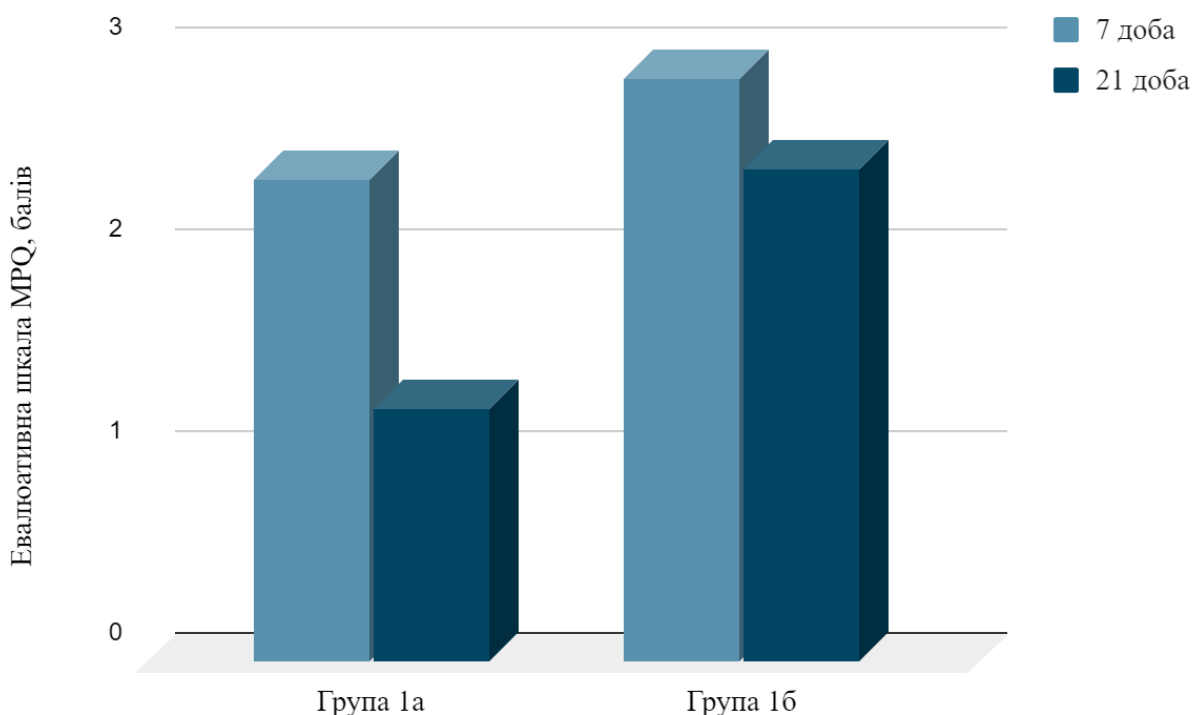


Рисунок 6.1.3 – Динаміка евалюативної оцінки післяопераційного больового синдрому за шкалою MRQ при застосуванні мелатоніну в осіб похилого і старечого віку

Поряд з цим встановлено, що вираженість евалюативної оцінки в групі 1а була нижчою після проведеного лікування порівняно з групою 1б ($p < 0,001$).

Характеристики суб'єктивної оцінки сенсорних відчуттів післяопераційного болю демонстрували динамічні зміни в обох групах, що представлено в табл.6.1.1. Визначено, що в групі 1а РІБ за сенсорною шкалою MRQ знизився з $9,58 \pm 0,77$ балів до $6,45 \pm 0,56$ балів ($p = 0,003$), а в групі 1б – з $10,01 \pm 0,79$ балів до $6,71 \pm 0,58$ балів ($p = 0,006$). При цьому статистично значимих відмінностей між даними параметрами між групами не виявлено як на 7 ($p = 0,635$), так і на 21 добу ($p = 0,711$). ІЧВД за сенсорною шкалою MRQ знизився у групі 1а з $17,31 \pm 1,66$ балів до $10,01 \pm 1,52$ балів ($p = 0,011$), а в групі 1б – з $17,21 \pm 1,92$ балів до $13,46 \pm 1,69$ балів ($p = 0,009$). При цьому між групами не виявлено відмінностей як до, так і після проведеного лікування ($p = 0,103$ у групі 1а та $p = 0,326$ у групі 1б).

Таблиця 6.1.1

Динаміка суб'єктивної оцінки сенсорних відчуттів післяопераційного
 больового синдрому за шкалою MPQ при застосуванні мелатоніну в осіб
 похилого і старечого віку, балів ($M \pm m$)

Показник	Період	Група		р-значення _{1а-1б}
		Група 1а (n=51)	Група 1б (n=52)	
РІБ	7 доба	9,58±0,77	10,01±0,79	0,347
	21 доба	6,45±0,56*	6,71±0,58*	0,841
	р-значення ₇₋₂₁	0,012	0,009	-
ІЧВД	7 доба	17,31±1,66	17,21±1,92	0,769
	21 доба	10,01±1,52*	13,46±1,69*	0,163
	р-значення ₇₋₂₁	0,004	0,023	-

Примітка. * - статистично значущі відмінності порівняно з показниками на 7 добу згідно з критерієм Вілкоксона

ІЧВД за афективною шкалою у групі 1 був значимо нижчим після проведеного лікування порівняно з вихідним рівнем і складав $8,27 \pm 0,75$ балів на 7 добу проти $5,08 \pm 0,71$ балів на 21 добу післяопераційного періоду ($p=0,004$), в той час як у групі 2 статистично значимих відмінностей не було визначено, а саме $6,73 \pm 0,68$ балів та $6,62 \pm 0,058$ балів ($p=0,441$) відповідно, що представлено у табл.6.1.2.

Таблиця 6.1.2

Динаміка суб'єктивної оцінки афективної складової сприйняття
післяопераційного больового синдрому за шкалою MPQ при застосуванні
мелатоніну в осіб похилого і старечого віку, балів ($M \pm m$)

Показник	Період	Група		p-значення _{1a-1б}
		Група 1a (n=51)	Група 1б (n=52)	
РІБ	7 доба	5,35±0,49	7,73±0,71**	0,017
	21 доба	3,61±0,34*	7,01±0,55**	0,008
	p-значення ₇₋₂₁	0,031	0,764	-
ІЧВД	7 доба	8,27±0,75	6,73±0,68	0,089
	21 доба	5,08±0,71*	6,62±0,058	0,211
	p-значення ₇₋₂₁	0,027	0,663	-

Примітка. * - статистично значущі відмінності порівняно з показниками на 7 добу згідно з критерієм Вілкоксона

** - статистично значущі відмінності порівняно з показниками групи 1a згідно з Т-критерієм

У групі 1a встановлено статистично значиме зниження РІБ за афективною шкалою MPQ, а саме з 5,35±0,49 балів на 7 добу до 3,61±0,34 балів на 21 добу післяопераційного періоду ($p=0,002$), а в групі 1б значимих відмінностей не спостерігали, 7,73±0,71 балів проти 7,01±0,55 балів відповідно ($p=0,348$). Враховуючи значущо нижчий вихідний рівень РІБ за афективною шкалою у групі 1a, було проведено коваріаційний аналіз при сталій коваріаті вихідного значення на 7 добу післяопераційного періоду 6,62 балів, який продемонстрував вищий РІБ за афективною шкалою після лікування, зокрема 4,07±0,38 балів у групі 1a та 6,59±0,53 балів у групі 1б, що показано на рис.6.1.4.

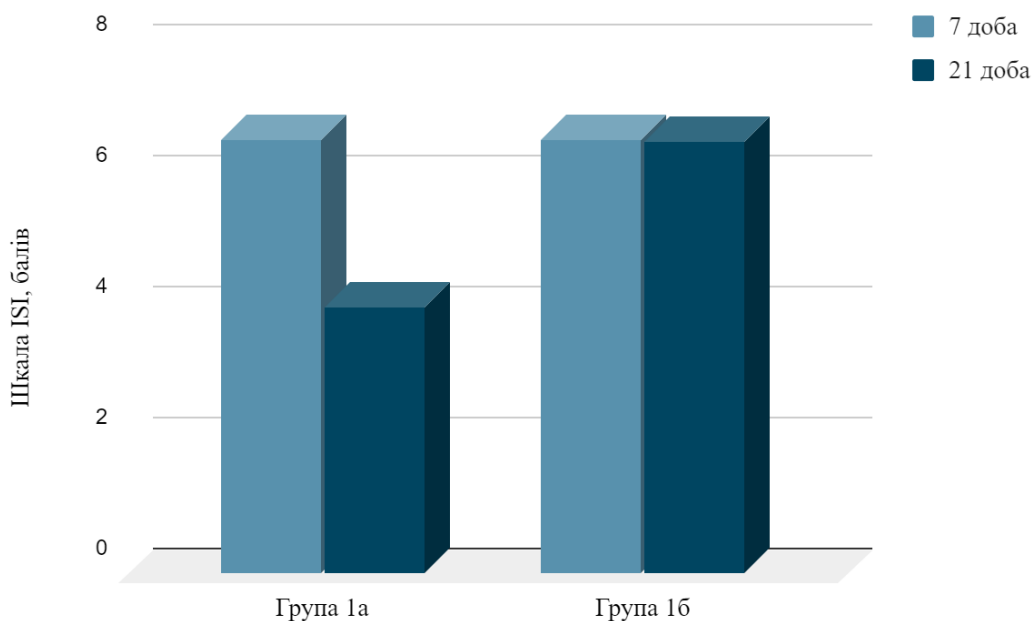


Рисунок 6.1.4 – Ранговий індекс болю за афективною шкалою на 21 добу післяопераційного періоду при сталій коваріаті (РІБ за афективною шкалою на 7 добу)

Загальний бал за шкалою LANSS у післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку достовірно ($p=0,017$) знижувався у групі 1а з $10,77 \pm 1,06$ балів до $8,61 \pm 0,87$ балів, в той час як у групі 1б статистично значимих змін не було виявлено, а саме $10,67 \pm 0,89$ балів та $10,33 \pm 0,87$ балів відповідно, що представлено на рис.6.1.5.

Статистично значиму ($p<0,001$) зміну рівня вираженості стресу за шкалою PSS спостерігали в обох групах, зокрема у групі 1а з $17,25 \pm 1,56$ балів на 7 добу до $12,48 \pm 1,38$ балів 21 добу післяопераційного періоду та у групі 2 з $22,56 \pm 1,11$ балів до $18,27 \pm 1,12$ балів відповідно, що представлено на рис.6.1.6.

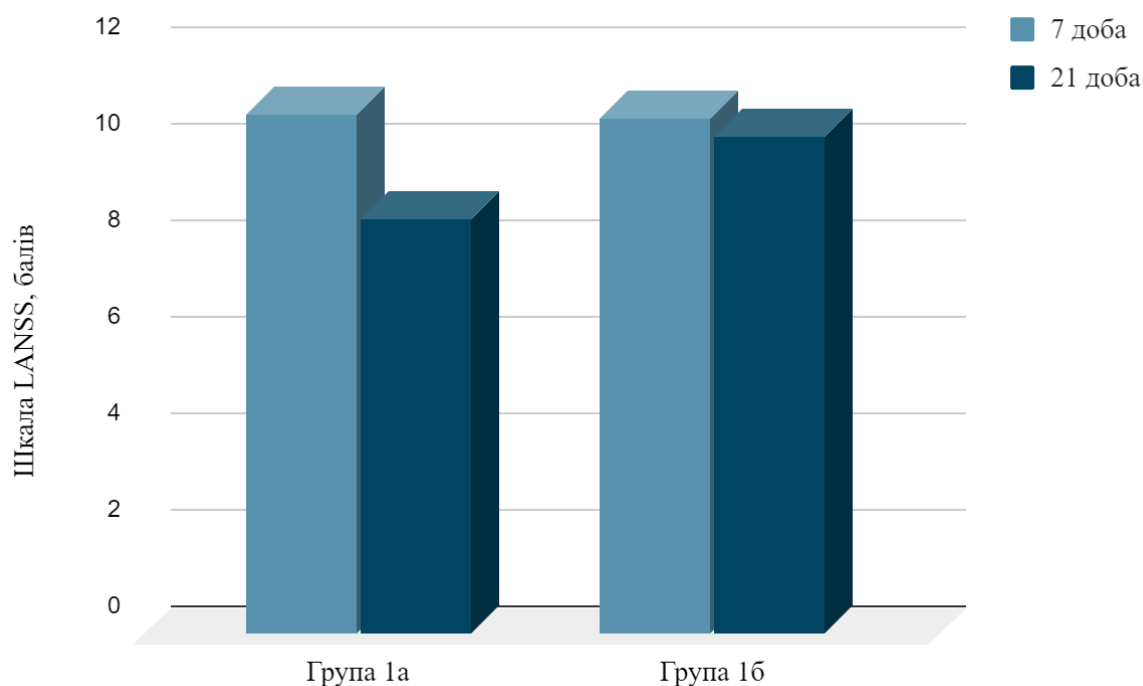


Рисунок 6.1.5 – Динаміка оцінки нейропатичного компоненту післяопераційного больового синдрому за шкалою LANSS при застосуванні мелатоніну в осіб похилого і старечого віку

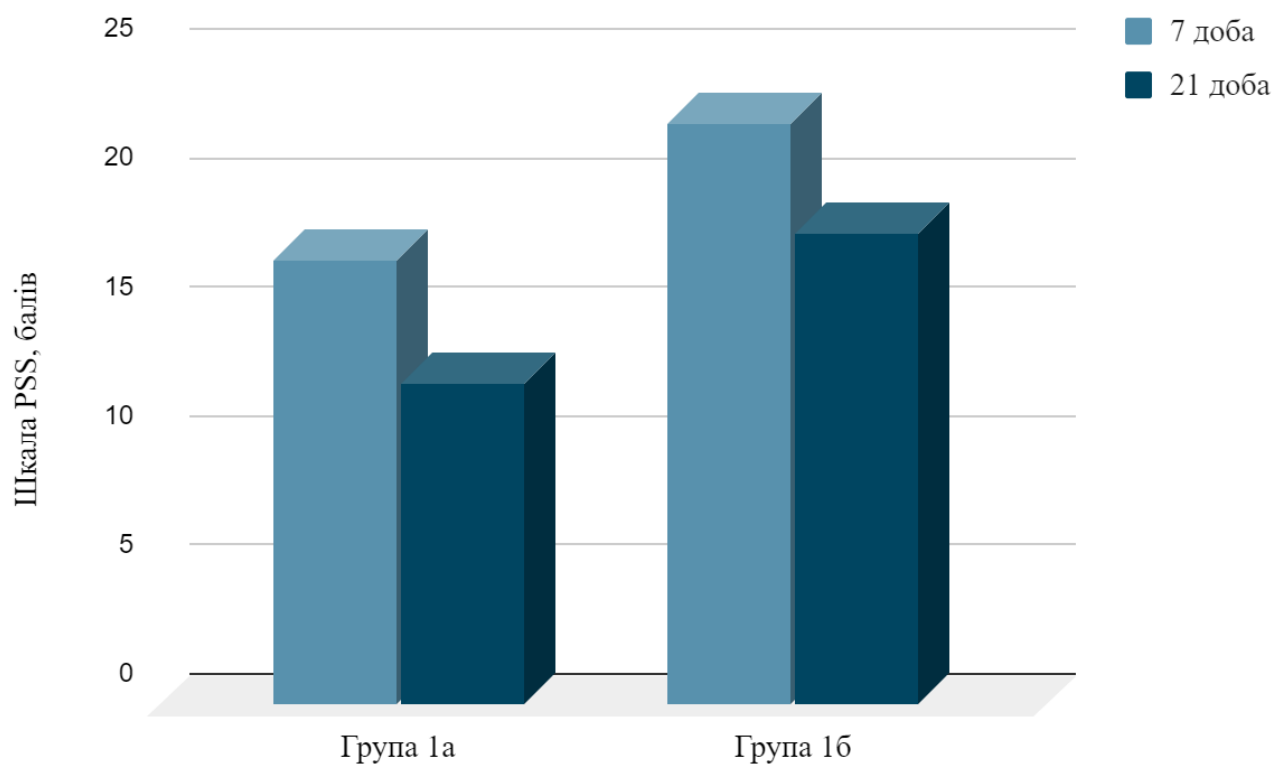


Рисунок 6.1.6 – Динаміка оцінки сприйнятого стресу за шкалою PSS при застосуванні мелатоніну в осіб похилого і старечого віку

Враховуючи значимо ($p=0,007$) вищий рівень стресу у групі 1б нами було проведено коваріаційний аналіз для оцінки впливу мелатоніну на даний параметр за умови однакового вихідного рівня. Встановлено, що за умови однакового рівня сприйнятого стресу в осіб похилого та старечого віку на 7 добу післяопераційного періоду, а саме 20,09 балів, у групі 1а цей показник знижується до $14,70 \pm 0,51$ балів, а в групі 1б – до $16,33 \pm 0,66$ балів, що зображено на рис.6.1.7.

У групі 1а статистично значимо ($p=0,041$) нижчий рівень сприйнятого стресу на 21 добу післяопераційного періоду порівняно з групою 1б.

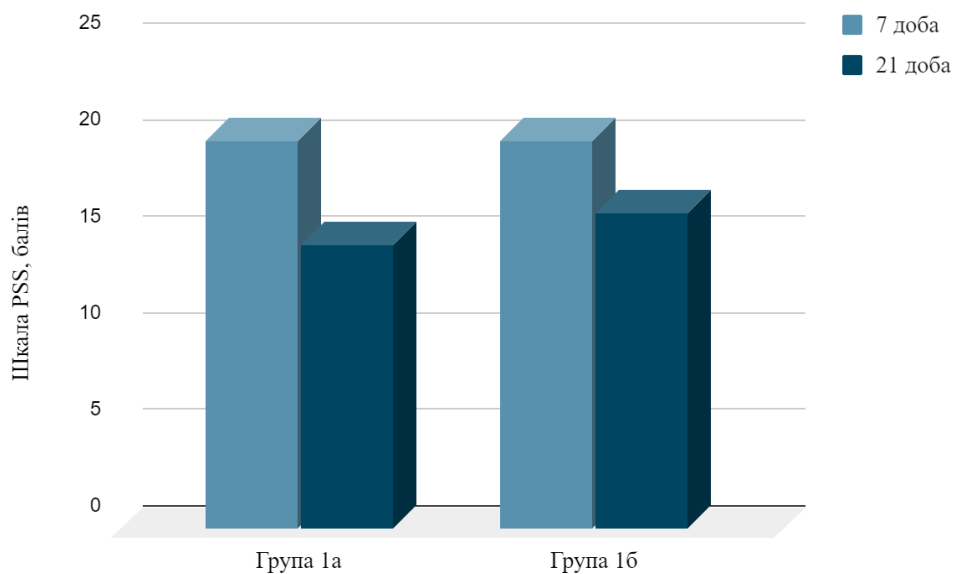


Рисунок 6.1.7 – Рівень сприйнятого стресу за PSS на 21 добу післяопераційного періоду при сталій коваріаті (PSS на 7 добу)

В обох досліджуваних групах рівень інсомнії за шкалою ISI мав статистично значимі ($p<0,001$) відмінності на 7 та 21 добу, а саме у групі 1а – $13,29 \pm 0,97$ балів та $7,35 \pm 0,68$ балів і в групі 2 – $15,87 \pm 0,86$ балів та $12,29 \pm 0,91$ балів відповідно, що показано на рис.6.1.8.

Значення індексу тяжкості інсомнії на 7 добу було статистично значимо вищим у групі 1б ($p=0,049$), що обумовило проведення коваріаційного аналізу.

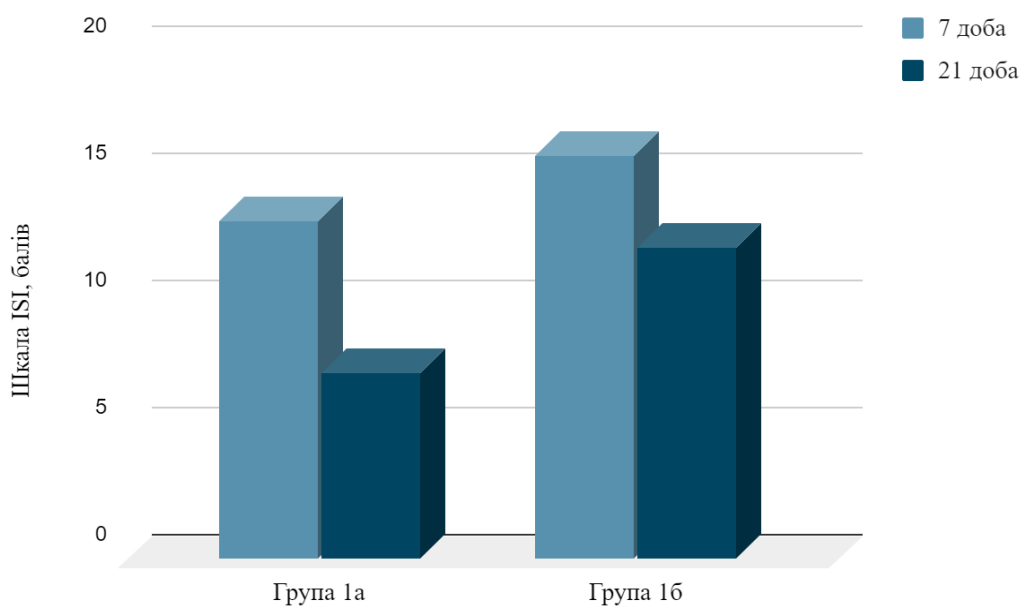


Рисунок 6.1.8 – Динаміка оцінки тяжкості інсомнії за ISI при застосуванні мелатоніну в осіб похилого і старечого віку

При сталій коваріаті балу ISI на 7 добу рівному 14,67 значення ISI на 21 добу складало у групі 1а – $7,78 \pm 0,79$ балів, а в групі 1б – $11,93 \pm 0,73$ балів, що, в свою чергу, мало статистично значимі відмінності і представлено на рис.6.1.9.

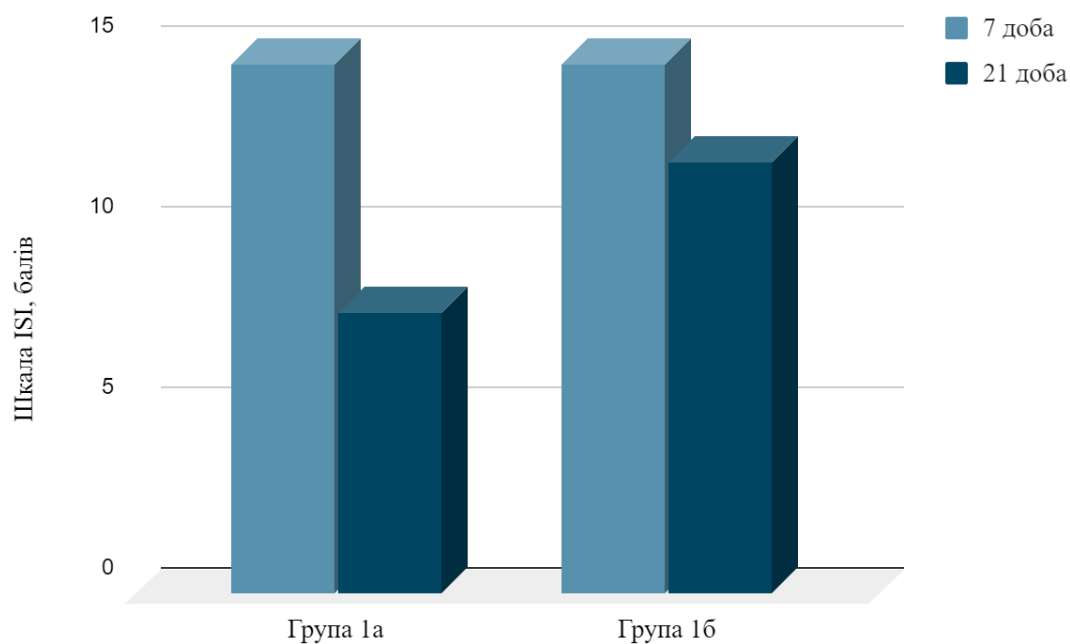


Рисунок 6.1.9 – Рівень інсомнії за ISI на 21 добу післяопераційного періоду при сталій коваріаті (ISI на 7 добу)

Згідно з опитувальником загального враження пацієнта щодо покращення стану (PGI-I) встановлено, що у групі 1а на 21 добу післяопераційного періоду у 14 (29,2%) пацієнтів було визначено значне покращення, по 12 (25,0%) пацієнтів відмічали помітне та легке покращення, а 10 (20,8%) осіб повідомляли про відсутність змін.

В той же час, у групі 1б значно краще стали себе почувати 8 (14,6%) пацієнтів, набагато краще – 17 (30,9%) пацієнтів, трохи краще – 6 (10,9%) пацієнтів, без змін або трохи гірше – по 12 (21,8%) осіб. Розподіл загального враження пацієнтів щодо їх стану після знеболення у післяопераційному періоді представлено на рис.6.1.10. Встановлено статистично значимі відмінності між досліджуваними групами ($\chi^2=16,28$, $p=0,003$), з більш вираженим позитивним враженням від проведеного лікування у групі 1а.

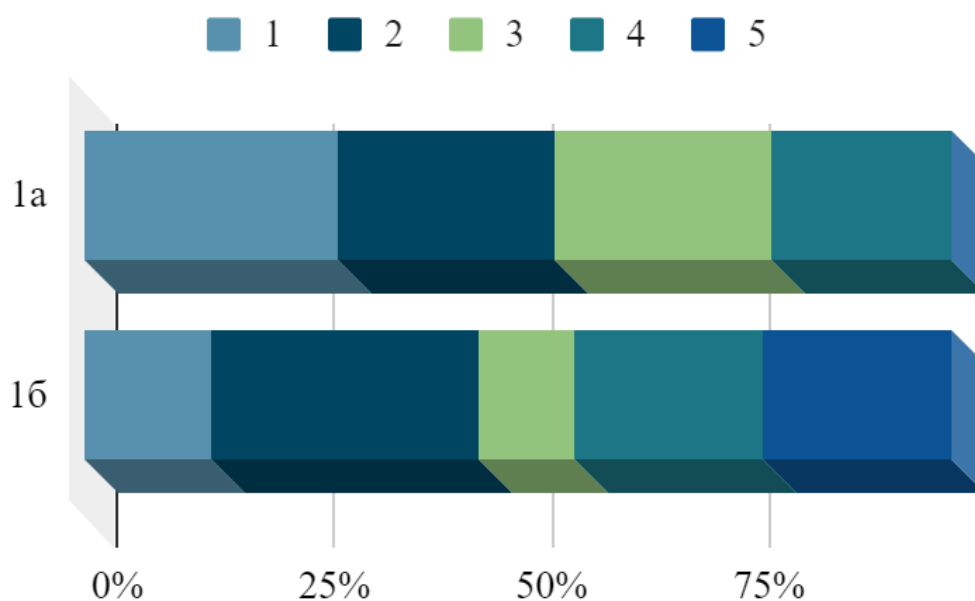


Рисунок 6.1.10 – Загальне враження щодо покращення стану внаслідок знеболення в післяопераційному періоді у пацієнтів похилого і старечого віку

Таким чином виявлено більш виражене зниження больового синдрому та покращення загального стану пацієнтів похилого і старечого віку в післяопераційному періоді при застосуванні мелатоніну у складі комплексної

медикаментозної терапії. Поряд з цим відзначали його вплив на нейропатичний та афективний компоненти больового синдрому, а також на рівень сприйнятого стресу та тяжкість інсомнії. Тому можна відмітити вплив мелатоніну на психофізіологічні параметри осіб похилого і старечого віку, що обумовлює зменшення вираженості післяопераційного больового синдрому.

6.2. Динаміка маркерів формування післяопераційного болю на різних етапах ноцицепції залежно від тактики післяопераційного знеболення

Вплив застосування мелатоніну на етапі трансдукції визначали шляхом оцінки змін больового порогу та толерантності больового сприйняття до та після проведеного післяопераційного знеболення. Так у групі 1а БП на 7 добу післяопераційного періоду складав $48,77 \pm 2,16$ Н, а в групі 1б – $52,01 \pm 2,41$ Н. На 21 добу після 2 тижнів курсу післяопераційного знеболення встановлено БП на рівні $54,14 \pm 1,86$ Н у групі 1 та $55,54 \pm 2,23$ Н у групі 2, що продемонстровано на рис. 6.2.1.

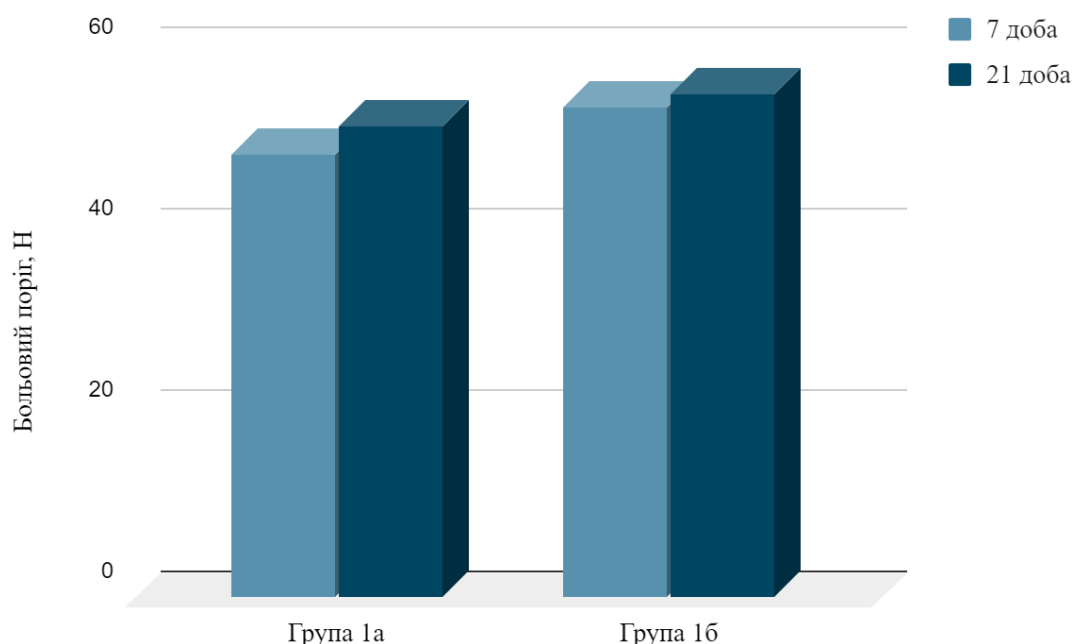


Рисунок 6.2.1 – Динаміка зміни больового порогу на етапі трансдукції у пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку при застосуванні мелатоніну

Не виявлено статистично значущих відмінностей за показником БП на 7 та 21 добу залежно від тактики післяопераційного знеболення яку групі 1а ($p = 0,242$), так і в групі 1б ($p = 0,648$).

Поряд з цим оцінку ноцицепції проводили за рахунок вимірювання толерантності до механічного болю. На 7 добу післяопераційного періоду ТБ у групі 1а склав $79,43 \pm 3,15$ Н, а в групі 2 $81,62 \pm 4,06$ Н, а на 21 добу $87,61 \pm 4,01$ Н та $91,19 \pm 4,09$ Н відповідно, що зображено на рис.6.2.2.

Нами встановлено, що ТБ не має статистично значущих відмінностей незалежно від тактики післяопераційного знеболення ($p = 0,124$ у групі 1а та $p = 0,132$ у групі 1б).

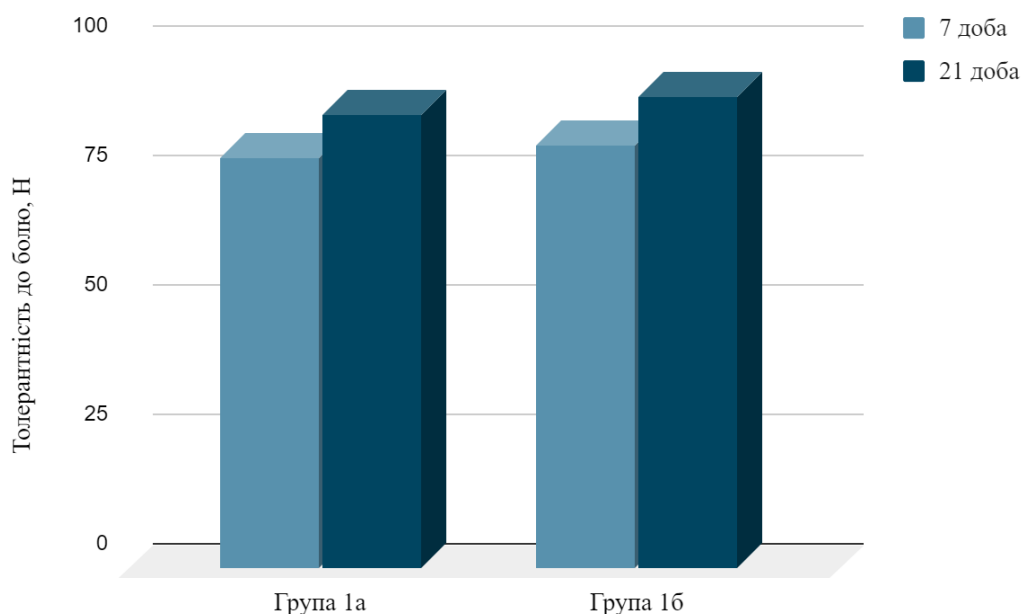


Рисунок 6.2.2 – Динаміка зміни толерантності до болю на етапі трансдукції у пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку при застосуванні мелатоніну

Швидкість проведення збудження по сенсорним волокнам використовувалась для оцінки трансмісії імпульсу по аферентним ноцицептивним шляхам. Так у групі 1а по волокнам n. peroneus superficialis швидкість поширення імпульсу складала $56,09 \pm 1,37$ м/с зліва і $55,69 \pm 1,43$ м/с справа на 7 добу та $54,22 \pm 1,29$ м/с і $54,94 \pm 1,46$ відповідно на 21. У групі 1б на 7 добу $54,43 \pm 1,17$ м/с

зліва і $56,15 \pm 1,37$ м/с справа, а на 21 - $55,69 \pm 1,47$ м/с зліва і $56,81 \pm 1,31$ м/с справа. Швидкість проведення сенсорними волокнами n. suralis складала у групі 1а $54,26 \pm 1,28$ м/с зліва і $55,21 \pm 1,31$ м/с справа на 7 добу, а також - $55,28 \pm 1,30$ м/с зліва і $56,24 \pm 1,42$ м/с справа на 21, а в групі 1б - $54,13 \pm 1,41$ м/с зліва і $56,66 \pm 1,43$ м/с справа на 7 добу, а також - $54,94 \pm 1,46$ м/с зліва і $55,86 \pm 1,56$ м/с справа на 21, що зображено в табл.6.2.1.

Таблиця 6.2.1

Динаміка швидкості проведення збудження по сенсорним волокнам нижніх кінцівок у післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку залежно від тактики післяопераційного знеболення, м/с ($M \pm m$)

Нерв	Сторона	Період	Група		р-значення
			Група 1а (n=48)	Група 1б (n=55)	
n. peroneus superficialis	sin	7 доба	$56,09 \pm 1,37$	$54,43 \pm 1,17$	0,488
		21 доба	$54,22 \pm 1,29$	$55,69 \pm 1,47$	0,417
	dex	7 доба	$55,69 \pm 1,43$	$56,15 \pm 1,37$	0,694
		21 доба	$54,94 \pm 1,46$	$56,81 \pm 1,31$	0,644
n. suralis	sin	7 доба	$54,26 \pm 1,28$	$54,13 \pm 1,41$	0,610
		21 доба	$55,28 \pm 1,30$	$54,94 \pm 1,46$	0,639
	dex	7 доба	$55,21 \pm 1,31$	$56,66 \pm 1,43$	0,322
		21 доба	$56,24 \pm 1,42$	$55,86 \pm 1,56$	0,312

За даними оцінки ноцицептивного флексорного рефлексу встановлено, що у групі 1а поріг болю статистично значимо зростає з $5,89 \pm 0,21$ мА на 7 добу до

6,78±0,19 мА на 21 день ($p=0,002$), а поріг рефлексу з 7,14±0,27 мА до 7,89±0,21 мА відповідно ($p=0,003$). В той же час виявлено статистично значиме зростання на 21 добу порівняно з 7-ю у групі 1б порогу болю з 5,58±0,17 мА до 5,80±0,23 мА ($p<0,001$) та відсутність динамічних змін порогу рефлексу, а саме 6,62±0,22 мА на 7 день та 6,69±0,29 мА на 21 день, що зображено на рис.6.2.3.

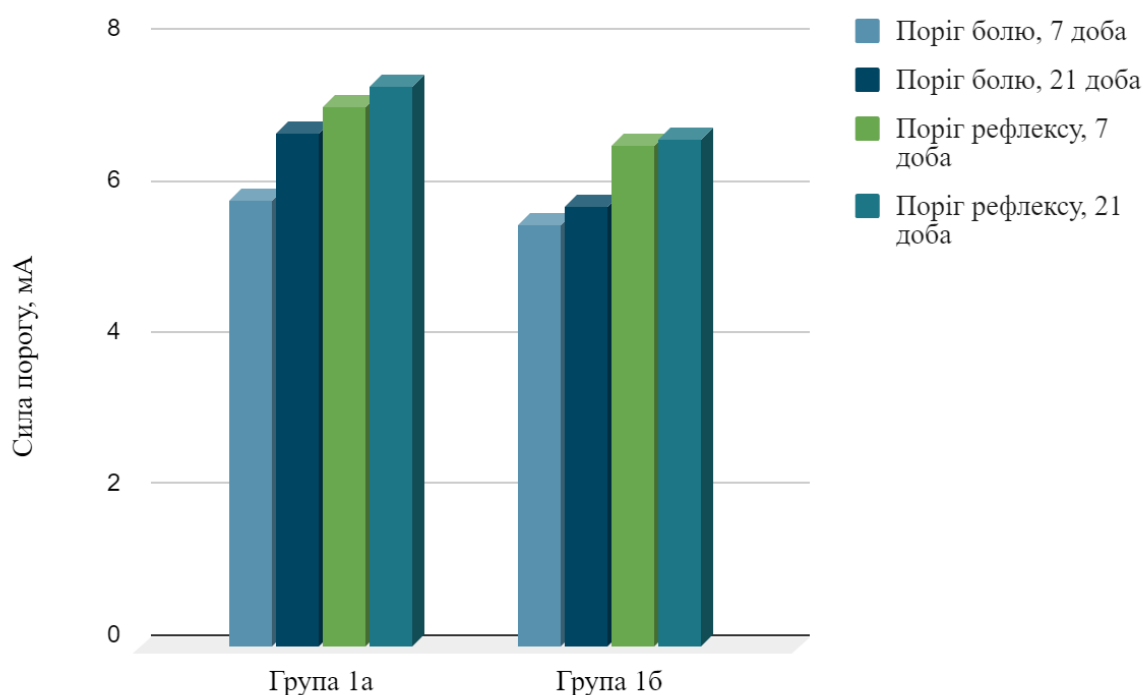


Рисунок 6.2.3 – Динаміка сили порогів болю та ноцицептивного флексорного рефлексу з нижніх кінцівок у пацієнтів похилого і старечого віку в пізньому післяопераційному періоді залежно від тактики післяопераційного знеболення

Співвідношення ПБ/ПР в обох групах не мали статистично значимих відмінностей в складали у групі 1а 0,83±0,013 на 7 та 0,092±0,008 на 21 добу, а в групі 1б 0,85±0,012 та 0,88±0,11 на 7 та 21 добу відповідно.

Застосування мелатоніну у складі комплексного підходу до лікування післяопераційного болю активує низхідний компонент ноцицептивної системи на рівні спинного мозку, при цьому не зміщуючи баланс активності ноцицептивної та антиноцицептивної систем.

Таким чином у пацієнтів похилого і старечого віку виявлено більш

виражене зниження больового синдрому та покращення загального стану в післяопераційному періоді при застосуванні мелатоніну у складі комплексної медикаментозної терапії. Поряд з цим відзначали його вплив на нейропатичний та афективний компоненти больового синдрому, а також на рівень сприйнятого стресу та тяжкість інсомнії.

Додавання мелатоніну до схеми медикаментозного лікування післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку не впливає на трансдукцію та трансмісію ноцицептивних імпульсів, однак виявлені зміни порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, що вказує на покращення антиноцицептивної активності на спінальному рівні.

Отримані дані вказують на можливі патофізіологічні механізми антиноцицептивного потенціалу мелатоніну шляхом його впливу на етапи модуляції та перцепції ноцицептивних стимулів, а саме формування рефлекторної відповіді на больове подразнення та його психофізіологічне сприйняття.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2023 Feb 15;13(2):450-459. doi: 10.3390/ejihpe13020034

2. Телегань В. О., Шкурूपій Д. А., Шкодінa А.Д. Сучасні підходи до використання мелатоніну з метою післяопераційного знеболення у пацієнтів похилого та старечого віку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (16–18 жовтня 2019 р., м. Київ). 2019; С. 59–60.

3. Телегань В.О., Тарасенко К.В. Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 121486 Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» від 04.12.2023

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Біль – це суб'єктивне сприйняття, що виникає внаслідок трансдукції, трансмісії та модуляції сенсорної стимуляції, що минає через «фільтр» генетичних особливостей індивіда та його попереднього досвіду. Це сприйняття змінюється в подальшому відповідно до фізіологічного стану організму людини, його уявлень, очікувань, настрою в даний момент та соціокультурного оточення – власного нейроматриксу організму. Біль служить життєво важливим вродженим захисним механізмом, який може суттєво впливати на якість життя людини. Добре розуміння фізіологічних ефектів болю відіграє важливу роль у розробці нових методів лікування болю. Біль забезпечує цілісність організму, оскільки є універсальним сигналом небезпеки, і відіграє значну адаптивну функцію. [1, 119-120].

Досягнення нейрофізіології дали змогу з'ясувати роль нейронних ланцюгів та молекулярних механізмів, що беруть участь у модуляції болю. Ці наукові досягнення стимулювали прогрес у визначенні нових діагностичних та терапевтичних мішеней. Через свою суб'єктивну природу, взаємодія ноцицептивних, когнітивних, емоційних та соціальних компонентів разом формує больові відчуття [121].

Так, багато людей відмічають біль за відсутності тканинних ушкоджень чи інших патофізіологічних змін. Зазвичай це відбувається внаслідок певних психологічних змін. Саме тому це визначення уникає зв'язку з безпосереднім ураженням і розглядає біль не лише як збудження, яке виникає в ноцирецепторах та ноцицептивних шляхах через ушкоджуючі стимули. Це завжди психологічний стан, навіть незважаючи на те, що в більшості випадків має безпосередню фізичну причину.

Хронічний же біль за своєю суттю є тривожним і часто є основною причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. Він створює величезний соціально-економічний тягар у всьому світі, тому знеболення стало необхідною умовою та важливим показником для клінічного лікування [122].

Між первинним захворюванням та вторинними наслідками біль постає важливим зв'язком, що може спровокувати динамічну та шкідливу взаємодію між біологічними, соціальними та психологічними факторами, що призводить до інвалідності та поганого прогнозу для пацієнтів [120, 123, 124].

Пов'язані з болем інсомнія, депресія, тривога та порушення соціальної взаємодії, можуть посилити прогресування первинних захворювань. Ці патологічні погіршення також негативно впливають на соціальні стосунки та самооцінку, про що свідчить помітне зростання розлучень, зловживання психоактивними речовинами та самогубств [123].

У Міжнародній класифікації хвороб 10 перегляду біль класифікують залежно від його локалізації і супутнього захворювання. Виключенням є гострий, хронічний та постійний біль, які не зазначені в інших рубриках, і включені до R52 (R52.0, R52.1, R52.2, R52.9).

В клінічній практиці зустрічається 4 основних типи болю – транзиторний, гострий біль, хронічний онкологічний біль як наслідок тривалого ушкодження тканин в результаті прогресування захворювання або проведеного лікування переважно на термінальних стадіях, хронічний неонкологічний біль – самостійне захворювання з первинним процесом в соматичній сфері та вторинною дисфункцією в периферичній та/або центральній нервовій системі за участі особистісно-патологічних механізмів [21].

За механізмом виникнення та проявами біль поділяють на ноцицептивний, невропатичний, психогенний, патофізіологічно – ноцицептивний, невропатичний та змішаний типи болю [22-24].

Відомо, що особливості сприйняття та чутливість до болю є індивідуальними показниками. Ця мінливість може передбачати і супроводжувати різні клінічні стани і, окрім периферичних аспектів, вона формується

індивідуальними відмінностями структури і функцій мозку [125-131].

На особливості сприйняття та чутливість до болю впливає, поряд зі гендерними, етнічними, демографічними особливостями, вік пацієнтів. У пацієнтів старше 65 років знижується больове сприйняття, але сповільнюється відновлення та збільшується тривалість болю після ушкодження тканини [31-33].

Сьогодні оптимального методу післяопераційного знеболювання у пацієнтів похилого та старечого віку не існує.

У цьому дослідженні для проведення знеболення у пацієнтів було використано атропіну сульфат, морфіну гідрохлорид, діазепам, кетаміну гідрохлорид, бупівакаїну гідрохлорид, фентаніл та тіопентал натрію. У мультимодальному підході до лікування болю у пацієнтів похилого віку, що включають нефармакологічні впливи, застосовують також атарактики [132]. Отримані в дослідженні результати підтверджують ці дані – застосування атарактиків статистично значимо частіше спостерігалось в групі 2 ($\chi^2=7,79$, $p=0,020$).

Використання у цьому дослідженні діазепаму з метою аналгоседації мало на меті потенціювати дію анальгетиків та знизити афективну реакцію на проведення оперативного втручання [133]. Переважання його використання у пацієнтів старечого віку було пов'язано з особливостями психічного стану пацієнтів та емоційної лабільності, що є характерною ознакою цієї вікової категорії. Адже діазепам може зменшити тривожність і страх, пов'язані з болем і медичними процедурами, що може зробити цей досвід менш тривожним для пацієнта. Тривога, при цьому, може посилити біль і ускладнити одужання.

Для післяопераційного знеболення застосовували наркотичні (морфін) та ненаркотичні (декскетопрофену трометамол, кеторолаку трометамін, мелоксикам, теноксикам, парацетамол, метамізол натрію, бупівакаїну гідрохлорид) лікарські засоби. Нами не виявлено статистично значимих відмінностей в частоті призначення наркотичних чи ненаркотичних анальгезуючих засобів у післяопераційному знеболюванні серед досліджуваних груп. Ці дані узгоджуються з раніше опублікованими відомостями про обмеження

використання наркотичних анальгетиків у певних груп пацієнтів через низку побічних ефектів, які, зокрема, властиві у старшому віці [134-137].

Не виявлено характерних відмінностей у призначенні певного препарату для конкретної вікової групи. Проте привертає увагу більш поширене використання ненаркотичних лікарських засобів в післяопераційному періоді. Найчастіше для післяопераційного знеболення серед ненаркотичних препаратів частіше використовують декскетопрофену трометамол та метамізол натрію, а з наркотичних анальгетиків – морфіну гідрохлорид.

Встановлено, що у пацієнтів похилого та старечого віку частіше реєстрували больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді ($\chi^2=7,08$, $p=0,029$). Поряд з цим в осіб старечого віку частіше зберігався біль у пізньому післяопераційному періоді ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$). Ці дані узгоджуються із відомостями українських вчених, згідною з якою пацієнти похилого й старечого віку представляють вразливу групу хворих із високим періопераційним ризиком [138]. Наші результати демонструють, що пацієнти старшого віку більш схильні до наявності больового синдрому у пізньому післяопераційному періоді. Це може бути пов'язане з віковими ноцицептивними змінами. Сучасні дослідження вказують на зв'язок між віком пацієнта та інтенсивністю післяопераційного болю, однак не пояснюють фактори ризику в осіб похилого та старечого віку [139-142].

Літературні джерела містять суперечливі дані щодо гендерних відмінностей у вираженості післяопераційного больового синдрому, одні стверджують про зв'язок жіночої статі з більш вираженою інтенсивністю [143], інші не виявили значимих відмінностей [144]. У цьому дослідженні гендерних відмінностей у післяопераційному періоді не виявлено, в той час як серед осіб старечого віку больовий синдром був більш характерним для жінок ($F=0,047$, $p=0,048$), що підтверджує концепцію гормональних відмінностей різної чутливості до болю у чоловіків та жінок [31].

Таким чином, для пацієнтів похилого віку відмічено тенденції до зростання інтенсивності післяопераційного больового синдрому, переважно у жінок, а в пацієнтів старечого віку більш характерним є використання діазепаму у складі

інтраопераційного знеболення порівняно з іншими віковими групами.

Люди похилого віку можуть відчувати інтенсивніший післяопераційний біль у ранній період після операції, як на початку, так і продовжуючи протягом усього початкового одужання. На це впливають кілька вікових фізіологічних змін та змінені реакції на фармакологічні препарати. Крім того, біль у літніх пацієнтів часто недооцінюється та не лікується належним чином, що потенційно призводить до збільшення кількості ускладнень та зниження якості життя [143-147].

У дослідженні виявлено, що для осіб старшої вікової категорії характерний більш інтенсивний больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді як на його початку ($\chi^2=43,49$, $p<0,001$), так і наприкінці ($\chi^2=30,98$, $p<0,001$). Ці дані узгоджуються з отриманими даними Kim J та співавторами у 2023 році [148].

Нами встановлено, що пацієнти похилого та старечого віку відмічають помірно виражений післяопераційний біль, в той час як особи молодого і середнього віку вказують на його слабку інтенсивність. При цьому з віком зростає вираженість сенсорного компоненту оцінки больового синдрому як в оцінці інтенсивності, так і у різноманітності больових відчуттів, що найбільш виражено в пацієнтів старечого віку проти похилого й молодого і середнього, і більш виражено у похилому віці порівняно з молодим [139]. Суб'єктивно пацієнти відмічають, що післяопераційний біль фізично відчувається виразніше пацієнтами старшого віку, проте різноманітність переживань, спричинених болем, переважає у старечому віці порівняно з похилим та молодим.

Нами не виявлено зв'язку між віковою категорією та частотою виявлення нейропатичного типу больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді. Нейропатичний біль виникає внаслідок безпосереднього ураження нервової системи, що може виникати незалежно від віку пацієнта і в переважній більшості є хронічним процесом, що може пояснити відсутність відмінностей у частоті поширеності серед пацієнтів різного віку [149].

Виявлено статистичні відмінності між рівнем стресу у досліджуваних групах ($\chi^2=43,53$, $p<0,001$). Привертає увагу, що для КГ більш характерним був

низький рівень стресу в післяопераційному періоді, в той час як для груп 1 та 2 – помірний та виражений відповідно. Встановлено прямий кореляційний зв'язок помірної сили між віковою групою та рівнем вираженості стресу ($\tau=0,41$, $p<0,001$), що вказує на вищий рівень стресу у пацієнтів старшої вікової категорії та його зростання разом із віком пацієнта. Ці результати узгоджуються з попереднім дослідженням про вищу схильність людей старшого віку до стресу і тривоги [150-152].

Для пацієнтів КГ характерним був прямий помірний кореляційний зв'язок між балами за шкалами PSS та ВАШ ($r=0,61$, $p<0,001$), й між PSS та евалюативною шкалою MPQ ($r=0,48$, $p<0,001$). Отримані дані вказують на тісний зв'язок між рівнем післяопераційного болю та сприйнятим стресом пацієнта, однак різні вікові категорії демонструють особливості даного співвідношення, зокрема у пацієнтів похилого віку рівень стресу пов'язаний не лише з інтенсивністю болю, а й з його варіабельністю переживань, спричинених післяопераційним болем.

Вищий рівень стресу у пацієнтів похилого та старечого віку може бути спричинений розладами адаптації або реактивною тривожністю, що характерні для даної вікової категорії через м'які когнітивні порушення, і можуть виникати у відповідь на факт оперативного втручання та наявності захворювання [153-157].

Вікові зміни шишкоподібної залози та ретикулярної фармації зумовлюють порушення циклу “сон-неспанья” у пацієнтів похилого та старечого віку, переважно за типом інсомнії або розладів циркадного ритму, внаслідок зменшення синтезу мелатоніну внаслідок інволютивних змін [158]. Психологічний стрес за рахунок активуючої дії катехоламінів знижує гальмівні впливи ретикулярної фармації, що може відігравати роль у розвитку інсомнії, яка, в свою чергу, може посилювати оксидативний стрес і посилювати больові відчуття у пацієнтів похилого і старечого віку [159, 160].

У 1 добу після оперативного втручання рівень глюкози в крові у групах пацієнтів статистично значимо не відрізнялося. Через 7 днів виявлено значиме зниження концентрації глюкози у групі 1 ($p=0,002$) до $5,61\pm0,09$ ммоль/л та у КГ

($p < 0,001$) до $5,11 \pm 0,06$ ммоль/л, в той час як у групі 2 відмінностей не виявлено ($p = 0,586$), рівень глюкози складав $6,46 \pm 0,18$ ммоль/л. Відомо, що з віком відбувається зниження толерантності до вуглеводів через розвиток інсулінорезистентності, що призводить до збільшення показників рівня глікемії. Поряд з цим особи старшого віку внаслідок різних причин віддають перевагу їжі з надлишком легкозасвоюваних вуглеводів і насичених жирів, а супутні серцево-судинні захворювання і патологія опорно-рухового апарату призводять до гіподинамії [161, 162]. Усе це зумовлює високі концентрації глюкози крові й обумовлює непридатність визначення глюкози у якості біомаркери стресу в старечому віці.

Рівень кортизолу на 1 післяопераційну добу у пацієнтів похилого віку складав $649,82 \pm 4,62$ нмоль/л, а старечого – $661,42 \pm 7,81$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p = 0,967$), що представлено на рис. 3.3.4. Поряд з цим у пацієнтів КГ цей показник був значимо меншим ($p < 0,001$) і складав $589,99 \pm 10,27$ нмоль/л. Через 7 днів у групі 1 рівень кортизолу знизився до $536,46 \pm 3,82$ нмоль/л, у групі 2 – до $521,37 \pm 9,58$ нмоль/л, а в КГ – до $531,39 \pm 3,65$ нмоль/л, що статистично не відрізнялося ($p = 0,223$).

В осіб похилого та старечого віку загалом концентрація кортизолу в крові вище порівняно з молодими особами, що може обумовлювати підвищений рівень стресу та стрес-реакцію на оперативне втручання [13-15].

Таким чином в осіб похилого та старечого віку вищий ступінь сприйнятого стресу, рівень тяжкості інсомнії, концентрації глюкози та кортизолу в ранньому післяопераційному періоді. Рівень стресу був асоційований з післяопераційним болем в усіх групах.

Поряд з цим його ступінь вираженості поєднувався із різноманітним переживанням, спричиненим післяопераційним болем лише в осіб похилого віку, що може бути пов'язане з віковими особливостями психоемоційного стану. Рівень інсомнії корелював зі ступенем стресу та інтенсивністю післяопераційного болю в усіх, крім осіб старечого віку, що може вказувати на генез розладів сну. Зокрема, відсутність асоціації між інсомнією та стресом і больовим синдромом може

вказувати на її первинність внаслідок органічних вікових змін з боку нервової системи.

Протягом раннього післяопераційного періоду відсутні зміни концентрації глюкози крові у пацієнтів старечого віку, що зумовлює пошук додаткових біомаркерів стрес-реакції на хірургічне втручання у пацієнтів цієї вікової категорії. Рівень кортизолу в осіб похилого та старечого віку вищий у 1 добу після оперативного втручання, однак знижується до значень КГ протягом 7 діб післяопераційного періоду.

На сьогоднішній день запропоновано та використано різні моделі для оцінки перебігу післяопераційного періоду [147, 163]. Наша модель зосереджена на післяопераційному болю, який є поширеним та досить обтяжливим аспектом хірургічного лікування. Медіана прямих додаткових витрат на одного пацієнта, пов'язаних з гострим післяопераційним болем, оцінюється в 9,46 доларів США [164]. Цілком обґрунтовано припустити, що сукупні прямі та непрямі витрати створюють проблеми для постачальників медичного страхування, пацієнтів та їхніх сімей. У довгостроковій перспективі, а також у разі виникнення хронічного болю, витрати можуть зростати лавиноподібно, враховуючи, що постійний післяопераційний біль може збільшити витрати на лікування до 40% [164]. Виявлення факторів ризику післяопераційного болю може допомогти зменшити фізичне, психічне та соціальне навантаження, пов'язане з цим станом, та подальші фінансові наслідки. Нові підходи до оцінки післяопераційного болю повинні бути ефективними та одночасно застосовними.

Нами визначено, що прогностичне значення щодо ризику персистенції післяопераційного больового синдрому мають вік, бал за шкалою ВАШ на 7 добу, бал за евалюативною шкалою MPQ та концентрація кортизолу в крові у 1 добу після оперативного втручання. Таким чином факторами ризику персистенції післяопераційного больового синдрому визначено вік хворого, оцінку вираженості болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрацію кортизолу в крові на 1 добу. Запропонована нами модель дозволяє прогнозувати ризик персистенції післяопераційного болю за клінічними та

лабораторними параметрами, які можна легко оцінити в ранньому післяопераційному періоді.

За даними мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу нами побудовано прогностичну модель ризику персистенції післяопераційного болю.

У клінічній практиці широко поширені різноманітні моделі оцінки перебігу післяопераційного періоду [163, 164]. Зокрема, запропонована нами модель дає змогу прогнозувати ризик персистенції післяопераційного болю за клініко-лабораторними параметрами, оціненими у ранньому післяопераційному періоді.

Таким чином нами побудована бінарна логістична регресійна модель дозволяє прогнозувати ризик персистенції післяопераційного больового синдрому за чотирма факторними ознаками: вік, вираженість болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрація кортизолу в крові на 1 добу, точність якої складала 92,5%, специфічність – 87,1%, а специфічність – 95,4%.

Відмічено статистично нижчу толерантність до болю у пацієнтів групи 1 ($p=0,006$) та групи 2 ($p=0,003$) порівняно з КГ, однак між групами похилого та старечого віку відмінностей не виявлено ($p=0,466$). Вікове зниження толерантності до болю може зумовлюватися трофічними змінами дистальних відділів кінцівок за рахунок зміни товщини м'язового шару та підшкірно-жирової клітковини у цих ділянках. Таким чином, спостерігається відмінність сприйняття післяопераційного болю на етапі її трансдукції у пацієнтів похилого та старечого віку, що, ймовірно, зумовлено віковими особливостями метаболізму та трофіки оточуючих тканин. Дані пресорної алгометрії верхніх кінцівок були асоційовані з результатами сенсорних шкал оцінки больового синдрому в осіб КГ та афективних у пацієнтів похилого та старечого віку. Поряд з цим встановлено, що ноцицептивні особливості на етапі трансдукції у молодих людей впливають на сенсорний, а в похилому і старечого віці – на афективний компоненти суб'єктивного сприйняття больового відчуття.

Статистично значимих відмінностей між сенсорними швидкостями проведення збудження у ранньому післяопераційному періоді по n. medianus зліва та справа в усіх групах, а також між різними віковими категоріями не виявлено.

Отримані результати вказують на відсутність змін в трансмісії ноцицептивного стимулу по нервовим волокнам верхніх кінцівок в ранньому післяопераційному періоді в осіб різних вікових категорій.

Таким чином, на етапі трансмісії больового імпульсу по верхніх кінцівках відсутні вікові відмінності у ранньому післяопераційному періоді. Однак встановлено статистично значуще нижчу швидкість проведення збудження по сенсорним волокнам нижніх кінцівок у ранньому післяопераційному періоді, зокрема по n. peroneus superficialis та n. suralis, в осіб старечого віку. Середні значення досліджених швидкостей перебували в межах нормальних значень в усіх групах, що свідчить про відсутність клінічно вагомих відмінностей. Поряд з цим в осіб похилого та старечого віку широко поширеними є полінейропатичні ураження переважно дисметаболічного чи паранеопластичного характеру [165], що, в свою чергу, можуть вражати чутливі нервові волокна і зумовлювати виявлені особливості етапу трансмісії в нижніх кінцівках у осіб старечого віку.

Співвідношення порогу болю до порогу рефлексу продемонстрували статистично значущі ($p < 0,001$) відмінності в усіх групах. Зокрема відношення порогу болю до порогу рефлексу у групі 1 становив $0,85 \pm 0,01$, а в групі 2 – $0,82 \pm 0,02$, що було значимо нижче порівняно з КГ ($p < 0,001$), в якій цей параметр складав $0,94 \pm 0,005$. Зниження больового порогу вказує на підвищення чутливості до больових відчуттів у пацієнтів похилого та старечого віку в післяопераційному періоді. Поряд з цим зменшення співвідношення порогів болю та рефлексу демонструє недостатність надсегментарних антиноцицептивних імпульсів та дисбаланс ноцицептивною та антиноцицептивною активностями, який може зумовлювати нижчу толерантність до больових відчуттів, зокрема в ранньому післяопераційному періоді.

Таким чином у ранньому післяопераційному періоді виявляються зміни ноцицепції на етапі модуляції, що проявляється в осіб похилого і старечого віку у

зниженні порогів больової чутливості внаслідок недостатньої супраспінальної антиноцицептивної активності.

Нами встановлено зниження оцінки больового синдрому за евалюативною шкалою MPQ в обох досліджуваних групах. Поряд з цим встановлено, що вираженість евалюативної оцінки в групі 1а була нижчою після проведеного лікування порівняно з групою 1б ($p < 0,001$), що вказує на ефективність мелатоніну у складі післяопераційної анальгезії щодо вираженості післяопераційного больового синдрому в осіб похилого та старечого віку.

В групі 1а РІБ за сенсорною шкалою MPQ знизився з $9,58 \pm 0,77$ балів до $6,45 \pm 0,56$ балів ($p = 0,003$), а в групі 1б – з $10,01 \pm 0,79$ балів до $6,71 \pm 0,58$ балів ($p = 0,006$). При цьому статистично значимих відмінностей між даними параметрами між групами не виявлено як на 7 ($p = 0,635$), так і на 21 добу ($p = 0,711$). ІЧВД за сенсорною шкалою MPQ знизився у групі 1а з $17,31 \pm 1,66$ балів до $10,01 \pm 1,52$ балів ($p = 0,011$), а в групі 1б – з $17,21 \pm 1,92$ балів до $13,46 \pm 1,69$ балів ($p = 0,009$). При цьому між групами не виявлено відмінностей як до, так і після проведеного лікування ($p = 0,103$ у групі 1а та $p = 0,326$ у групі 1б). Отримані результати свідчать про відсутність впливу мелатоніну на сенсорну складову суб'єктивного сприйняття післяопераційного болю особами похилого та старечого віку, а динамічні зміни можуть бути пов'язані з адекватною тактикою післяопераційного знеболення. Ці дані також підтверджують раніше опубліковані відомості [166].

У групі 1а встановлено статистично значиме зниження РІБ за афективною шкалою MPQ на 21 добу післяопераційного періоду ($p = 0,002$), а в групі 1б значимих відмінностей не спостерігали ($p = 0,348$). Виявили вищий РІБ за афективною шкалою після лікування, зокрема $4,07 \pm 0,38$ балів у групі 1а та $6,59 \pm 0,53$ балів у групі 1б. Отримані результати вказують на покращення афективної складової сприйняття післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку, яким у складі післяопераційної анальгезії було призначено екзогенний мелатонін.

Загальний бал за шкалою LANSS у післяопераційному періоді в осіб похилого та старечого віку достовірно ($p=0,017$) знижувався у групі 1а, в той час як у групі 1б статистично значимих змін не було виявлено. Таким чином результати вказують на вплив призначення екзогенного мелатоніну на нейропатичний компонент больового синдрому та позитивну динаміку лікування післяопераційного болю за оптимізованою схемою.

У групі 1а статистично значимо ($p=0,041$) нижчий рівень сприйнятого стресу на 21 добу післяопераційного періоду порівняно з групою 1б, що вказує на ефективність мелатоніну відносно зазначеного параметра в осіб похилого та старечого віку. Таким чином виявлено більш виражене зниження больового синдрому та покращення загального стану пацієнтів похилого і старечого віку в післяопераційному періоді при застосуванні мелатоніну у складі комплексної медикаментозної терапії. Поряд з цим відзначали його вплив на нейропатичний та афективний компоненти больового синдрому, а також на рівень сприйнятого стресу та тяжкість інсомнії. Тому можна відмітити вплив мелатоніну на психофізіологічні параметри осіб похилого і старечого віку, що обумовлює зменшення вираженості післяопераційного больового синдрому.

Нами встановлено, що ТБ не має статистично значущих відмінностей незалежно від тактики післяопераційного знеболення ($p = 0,124$ у групі 1а та $p = 0,132$ у групі 1б). Отримані результати вказують на відсутність впливу мелатоніну на ноцицептивні процеси на етапі трансдукції, зокрема, не виявлено зв'язку між його призначенням та зміною БП і ТБ у пізньому післяопераційному періоді в похилого та старечого віку.

Статистично значущих відмінностей між параметрами проведення збудження сенсорними волокнами нижніх кінцівок у пацієнтів з різною тактикою менеджменту післяопераційного болю не виявлено як на 7, так і на 21 добу. Також не було встановлено статистично достовірних даних щодо латералізації особливостей швидкості проведення ноцицептивного імпульсу. Поряд з цим не відмічаються динамічні зміни у ході лікування, що вказує на відсутність клінічно значимих змін у трансмісії ноцицептивних імпульсів.

За даними оцінки ноцицептивного флексорного рефлексу встановлено, що у групі 1а поріг болю статистично значимо зростає з $5,89 \pm 0,21$ мА на 7 добу до $6,78 \pm 0,19$ мА на 21 день ($p=0,002$), а поріг рефлексу з $7,14 \pm 0,27$ мА до $7,89 \pm 0,21$ мА відповідно ($p=0,003$). В той же час виявлено статистично значиме зростання на 21 добу порівняно з 7-ю у групі 1б порогу болю з $5,58 \pm 0,17$ мА до $5,80 \pm 0,23$ мА ($p<0,001$) та відсутність динамічних змін порогу рефлексу, а саме $6,62 \pm 0,22$ мА на 7 день та $6,69 \pm 0,29$ мА на 21 день. Виявлені зміни вказують на значуще зростання порогу болю в обох групах, що дає змогу розглядати ці зміни як фізіологічний компонент післяопераційного відновлення. Однак зростання порогу рефлексу виявлено лише у групі пацієнтів, яким до схеми менеджменту післяопераційного болю було додано мелатонін за схемою.

Співвідношення ПБ/ПР в обох групах не мали статистично значимих відмінностей в складали у групі 1а $0,83 \pm 0,013$ на 7 та $0,092 \pm 0,008$ на 21 добу, а в групі 1б $0,85 \pm 0,012$ та $0,88 \pm 0,11$ на 7 та 21 добу відповідно. Зростання порогу болю може свідчити про зниження рівня сенситизації нервової системи до больового відчуття у ході фізіологічного процесу післяопераційного відновлення та зниження інтенсивності післяопераційного болю. Поряд з цим зростання порогу рефлексу у групі пацієнтів, що приймали мелатонін, може бути результатом його антиоксидантних властивостей та нормалізації функції низхідного контролю переважно рівні заднього рогу спинного мозку. Варто звернути увагу, що застосування мелатоніну не змінює співвідношення ПБ/ПР, який визначає активність надсегментарної ноцицептивної регуляції, а, отже, впливає на модуляцію на спінальному рівні, що особливо страждає в післяопераційних хворих похилого та старечого віку.

Застосування мелатоніну у складі комплексного підходу до лікування післяопераційного болю активує низхідний компонент ноцицептивної системи на рівні спинного мозку, при цьому не зміщуючи баланс активності ноцицептивної та антиноцицептивної систем.

Таким чином у пацієнтів похилого і старечого віку виявлено більш виражене зниження больового синдрому та покращення загального стану в

післяопераційному періоді при застосуванні мелатоніну у складі комплексної медикаментозної терапії. Поряд з цим відзначали його вплив на нейропатичний та афективний компоненти больового синдрому, а також на рівень сприйнятого стресу та тяжкість інсомнії.

Додавання мелатоніну до схеми медикаментозного лікування післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку не впливає на трансдукцію та трансмісію ноцицептивних імпульсів, однак виявлені зміни порогу ноцицептивного флексорного рефлексу, що вказує на покращення антиноцицептивної активності на спінальному рівні.

Отримані дані вказують на можливі патофізіологічні механізми антиноцицептивного потенціалу мелатоніну шляхом його впливу на етапи модуляції та перцепції ноцицептивних стимулів, а саме формування рефлекторної відповіді на больове подразнення та його психофізіологічне сприйняття.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення й нові шляхи вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної медичної науки, що полягає у підвищенні ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого та старечого віку шляхом оптимізації його тактики на підставі визначення клініко-епідеміологічних, клініко-психофізіологічних, вікових нейрофізіологічних особливостей, ноцицептивних характеристик, факторів ризику та прогнозування персистенції післяопераційного болю.

1. У пацієнтів похилого віку зберігається больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді ($\chi^2=7,08$, $p=0,029$), у пацієнтів старечого віку – у пізньому ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$) з частішою реєстрацією його у жінок ($F=0,047$, $p=0,048$). У пацієнтів похилого і старечого віку больовий синдром є інтенсивнішим, порівняно з пацієнтами молодого й середнього віку, на початку раннього післяопераційного періоду на 32,3% і 42,7% ($\chi^2=43,49$, $p<0,001$), на 34,73% і 39,15% відповідно наприкінці ($\chi^2=30,98$, $p<0,001$), більш вираженими є і сенсорні відчуття больового синдрому (у 1,95 та 2,51 рази відповідно) ($p<0,001$) та їх модальність (у 2,28 та 5,1 рази відповідно) ($p<0,001$).

Зростання рівня стресу у пацієнтів похилого та старечого віку асоційоване з віком ($\tau=0,41$, $p<0,001$).

Рівень післяопераційного болю, оціненого пацієнтами похилого віку за ВАШ і евалюативною шкалою MPQ, асоційований з рівнем сприйнятого стресу ($r=0,81$, $p<0,001$) та ($r=0,59$, $p<0,001$) відповідно, а у пацієнтів старечого віку оцінка рівня болю за ВАШ асоційована з рівнем сприйнятого стресу ($r=0,44$, $p=0,049$).

Рівень інсомнії у пацієнтів похилого та старечого віку є вищим, порівняно з пацієнтами молодого і середнього віку у 1,67 та 1,81 рази відповідно ($p<0,001$).

У пацієнтів похилого і старечого віку вищою є концентрація кортизолу у крові, порівняно з пацієнтами молодших вікових категорій на 10,14% та 12,1% відповідно ($p<0,001$).

2. У пацієнтів похилого і старечого віку зростає ймовірність персистенції болю у пізньому післяопераційному періоді зі зростанням віку ($\chi^2=31,07$, $p<0,001$).

Для прогнозування персистенції післяопераційного болю у осіб похилого і старечого віку потрібно послуговуватися, у якості предикторів, віком, оцінкою за шкалами ВАШ, PSS, ISI та MPQ (евалюативна шкала, РІБ за сенсорною шкалою, ІЧВД за сенсорною шкалою, РІБ за афективною шкалою) наприкінці раннього післяопераційного періоду та рівнем кортизолу на першу післяопераційну добу ($AUC = 0,92 \pm 0,02$ (95% ДІ 0,88 – 0,97); $p<0,001$). Шанс персистування післяопераційного больового синдрому зростає у 1,08 разів ($ВШ = 1,08$, 95% ДІ 1,02-1,15, $p=0,009$) з на кожен рік більш старшого віку, у 1,26 разів ($ВШ = 1,26$, 95% ДІ 1,13-1,41, $p<0,001$) на кожен бал за 100-бальною шкалою ВАШ на 7 добу, у 11,37 разів ($ВШ = 11,37$, 95% ДІ 1,45-88,96, $p=0,021$) на кожен бал за евалюативною шкалою MPQ та в 2,36 рази ($ВШ = 2,36$, 95% ДІ 1,07-4,99, $p=0,013$) на кожен нмоль/л концентрації кортизолу у 1 добу післяопераційного втручання.

3. Пацієнти старечого віку мають на 15,08% нижчий больовий поріг пресорного впливу на верхніх кінцівках, порівняно з пацієнтами похилого віку ($p=0,006$), а пацієнти похилого віку – на 5,69% нижчий у порівнянні з пацієнтами молодшого віку ($p=0,015$).

Пацієнти похилого та старечого віку проявляють нижчу толерантність до болю – на 13,4% ($p=0,006$) та 23,43% ($p=0,003$) відповідно, порівняно з молодшими пацієнтами.

Ноцицептивні особливості на етапі трансдукції в похилому і старечому віці впливають на афективний компонент суб'єктивного сприйняття больового відчуття ($r = -0,39$, $p=0,012$).

У пацієнтів похилого і старечого віку зміни ноцицепції на етапі модуляції проявляються у зниженні порогів больової чутливості внаслідок недостатньої супраспінальної антиноцицептивної активності: за значенням порогу болю на 8,39% та 13,6% ($p=0,03$), за відношенням порогу болю до

порогу рефлексу на 6,59% і 12,77% відповідно ($p<0,001$), порівняно з молодшими пацієнтами.

4. За умов включення екзогенного мелатоніну у дозі 6 мг за 30 хвилин до сну та встановлення режиму добового функціонування, що включав відхід до сну о 22:00 та прокидання о 6:00, у тактику післяопераційного знеболення пацієнтів похилого та старечого віку спостерігається зменшення у 3,33 рази вираженості післяопераційного болю наприкінці пізнього післяопераційного періоду ($p<0,001$), зниження рівня сприйнятого стресу у 1,38 рази ($p<0,001$), та на 10,06%, порівняно з пацієнтами, яким мелатонін не призначали ($p=0,041$), зниження рівня інсомнії у 1,89 рази ($p<0,001$) й у 2,51 рази, порівняно з пацієнтами, яким мелатонін не призначали ($p<0,05$), а також зниження рівня нейропатичного болю на 20,06% ($p=0,017$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнти похилого і старечого віку є вразливою групою із високим ризиком збереження болю у пізньому післяопераційному періоді, що зумовлює необхідність персоніфікованого мультимодального підходу до них у післяопераційному знеболенні.

Для оптимізації післяопераційного відновлення пацієнтів похилого та старечого віку рекомендовано врахувати рівень стресу, симптоми та негативні наслідки інсомнії шляхом динамічного скринінгу з допомогою стандартизованих шкал PSS та ISI.

Для своєчасного прогнозування ризику персистенції післяопераційного болю рекомендовано послуговуватися клініко-лабораторними параметрами раннього післяопераційного періоду, а саме – віком хворого, оцінкою вираженості болю за шкалою ВАШ й евалюативною шкалою MPQ на 7 добу та концентрацією кортизолу в крові на 1 добу.

Для підвищення ефективності післяопераційного знеболення у осіб похилого і старечого віку рекомендовано застосування екзогенного мелатоніну протягом 21 дня, починаючи з 1-ї післяопераційної доби у дозі 6 мг на добу за 30 хвилин до сну, та встановлення режиму добового функціонування, що включає відхід до сну о 22:00 та прокидання о 6:00.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gianò M, Franco C, Castrezzati S, Rezzani R. Involvement of Oxidative Stress and Nutrition in the Anatomy of Orofacial Pain. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 23;24(17):13128. doi: 10.3390/ijms241713128
2. Khan M.A., Raza F., Khan I.A. Pain: History, culture and philosophy. *Acta Med. Hist. Adriat.* 2015;13:113–130
3. Murray J.B. The puzzle of pain. *Percept. Mot. Ski.* 1969;28:887–899. doi: 10.2466/pms.1969.28.3.887
4. Bourke J. Languages of pain. *Lancet.* 2012;379:2420–2421. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61055-1
5. Bourke J. What is pain? A history the prothero lecture. *Trans. R Hist. Soc.* 2013;23:155–173. doi: 10.1017/S0080440113000078.
6. Raffaelli W., Arnaudo E. Pain as a disease: An overview. *J. Pain Res.* 2017;10:2003–2008. doi: 10.2147/JPR.S138864
7. Gianò M, Franco C, Castrezzati S, Rezzani R. Involvement of Oxidative Stress and Nutrition in the Anatomy of Orofacial Pain. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 23;24(17):13128. doi: 10.3390/ijms241713128.
8. Дельва М. Ю., Скорик К. С. Частота та предиктори виникнення феномену лермітта при розсіяному склерозі (2-х річне проспективне дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023; 23(2.1), 17-22. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.17>
9. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg.* 2018 Nov;127(5):1246-1258. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668

10. Coppens M, Steenhout A, De Baerdemaeker L. Adjuvants for balanced anesthesia in ambulatory surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023 Sep;37(3):409-420. doi: 10.1016/j.bpa.2022.12.003
11. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;57(1):6-14. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x.4
12. Pannese E, Ledda M, Martinelli C, Sartori P. Age-related decrease of the perineuronal satellite cell number in the rabbit spinal ganglia. *J Peripher Nerv Syst.* 1997;2(1):77-81.
13. Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain. *Scand J Pain.* 2019 Dec 18;20(1):33-37. doi: 10.1515/sjpain-2019-0138.
14. Rathleff MS, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Thorborg K, Graven-Nielsen T. Impaired Conditioned Pain Modulation in Young Female Adults with Long-Standing Patellofemoral Pain: A Single Blinded Cross-Sectional Study. *Pain Med.* 2016 May;17(5):980-8. doi: 10.1093/pm/pnv017.
15. Gohari J, Grosman-Rimon L, Arazi M, Caspi-Avissar N, Granot D, Gleitman S, Badarny J, Lubovich A, Sudarsky D, Rimon J, Carasso S, Birati EY, Kachel E. Clinical factors and pre-surgical depression scores predict pain intensity in cardiac surgery patients. *BMC Anesthesiol.* 2022 Jul 4;22(1):204. doi: 10.1186/s12871-022-01740-3
16. Sun X, Li C, Xu L, Lin X, Zhang Z, Lin C, Li J, Wei P. Effect and safety of perioperative ketamine/esketamine administration on postoperative pain and depression after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Mar 28;16:1532524. doi: 10.3389/fphar.2025.1532524.
17. Palmiter RD. The Parabrachial Nucleus: CGRP Neurons Function as a General Alarm. *Trends Neurosci.* 2018 May;41(5):280-293. doi: 10.1016/j.tins.2018.03.007.
18. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S. doi: 10.1177/0148607113496117

19. Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, Zafeiri M, Agouridis AP, Ntourakis D, Johnson EO. Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7;10:54. doi: 10.3389/fendo.2019.00054
20. Korkushko OV, Pysaruk AV, Lyshnevs'ka VIu, Asanov EO, Chebotar'ov MD. [Age peculiarities of cardiorespiratory system reaction to hypoxia]. *Fiziol Zh* (1994). 2005;51(6):11-7
21. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang SJ, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390
22. Imtiaz S, Shield KD, Fischer B, Elton-Marshall T, Sornpaisarn B, Probst C, Rehm J. Recent changes in trends of opioid overdose deaths in North America. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2020 Aug 31;15(1):66.
23. Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of Chronic Pain*. 2nd ed. Seattle: IASP press; 1994
24. Woolf C. Somatic pain — pathogenesis and prevention. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75: 169–176
25. Kaplan CM, Kelleher E, Irani A, Schrepf A, Clauw DJ, Harte SE. Deciphering nociplastic pain: clinical features, risk factors and potential mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2024 Jun;20(6):347-363. doi: 10.1038/s41582-024-00966-8.
26. Kosek E. The concept of nociplastic pain-where to from here? *Pain*. 2024 Nov 1;165(11S):S50-S57. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003305.
27. Stoudemire A, Sandhu J. Psychogenic/idiopathic pain syndromes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1987 Mar;9(2):79-86. doi: 10.1016/0163-8343(87)90017-x.
28. Adler R. The differentiation of organic and psychogenic pain. *Pain*. 1981 Apr;10(2):249-252. doi: 10.1016/0304-3959(81)90200-1
29. Freynhagen, R., Parada, H. A., Calderon-Ospina, C. A., Chen, J., Rakhmawati Emril, D., Fernández-Villacorta, F. J., ... Ciampi de Andrade, D. (2019).

Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Current Medical Research and Opinion*, 35(6), 1011–1018.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1552042>

30. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 Jun 20;6(6):e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364

31. Zimmer Z, Fraser K, Grol-Prokopczyk H, Zajacova A. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors. *Pain*. 2022 Sep 1;163(9):1740-1750. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002557. Epub 2021 Dec 15.

32. Zis P, Daskalaki A, Bountouni I, Sykioti P, Varrassi G, Paladini A. Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clin Interv Aging*. 2017 Apr 21;12:709-720. doi: 10.2147/CIA.S113576.

33. Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci*. 2022 Mar 3;16:736688. doi: 10.3389/fnhum.2022.736688.

34. Pearce JM. Von Frey's pain spots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec;77(12):1317

35. Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Prim Care*. 2012 Sep;39(3):561-71

36. Nijs J, D'Hondt E, Clarys P, Deliëns T, Polli A, Malfliet A, Coppieters I, Willaert W, Tumkaya Yilmaz S, Elma Ö, Ickmans K. Lifestyle and Chronic Pain across the Lifespan: An Inconvenient Truth? *PM R*. 2020 Apr;12(4):410-419

37. Chen J. History of pain theories. *Neurosci Bull*. 2011 Oct;27(5):343-50

38. Perl ER. Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol*. 2011 Jun;94(1):20-38

39. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013 Jan;109(1):5-12

40. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9. doi: 10.1126/science.150.3699.971

41. Mark Swerdlow, J. Edmond Charlton Elsevier, 1989 - 366 p.
42. Zheng J, Lu Y, Perl ER. Inhibitory neurones of the spinal substantia gelatinosa mediate interaction of signals from primary afferents. *J Physiol*. 2010 Jun 15;588(Pt 12):2065-75. doi: 10.1113/jphysiol.2010.188052.
43. Qidwai T, Jamal F. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism and disease prevalence. *Scand J Immunol*. 2010 Nov;72(5):375-87. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02458.x.
44. de C Williams AC. Pain: Behavioural expression and response in an evolutionary framework. *Evol Med Public Health*. 2023 Nov 8;11(1):429-437. doi: 10.1093/emph/eoad038
45. Otto WR, Sarraf CE. Culturing and differentiating human mesenchymal stem cells for biocompatible scaffolds in regenerative medicine. *Methods Mol Biol*. 2012;806:407-26. doi: 10.1007/978-1-61779-367-7_27.
46. Din Bandhu, M. Murali Mohan, Noel Anurag Prashanth Nittala, Pravin Jadhav, Alok Bhadauria, Kuldeep K. Saxena, Theories of motivation: A comprehensive analysis of human behavior drivers. *Acta Psychologica*. 2024; 244, doi.org/10.1016/j.actpsy.2024.104177
47. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843. Epub 2010 Nov 1. PMID: 21041958; PMCID: PMC2964977
48. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(1):55–68. doi: 10.1038/nrd2757
49. Smith E, Lewin G. Nociceptors: a phylogenetic view. 2009. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2009;195(12):1089–1106. doi: 10.1007/s00359-009-0482-z.;
50. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353–364. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.016.
51. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267–284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028

52. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron*. 2007;55(3):365–376. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.008
53. Galdino G, Veras FP, Dos Anjos-Garcia T. The Role of the Thalamus in Nociception: Important but Forgotten. *Brain Sci*. 2024 Jul 25;14(8):741. doi: 10.3390/brainsci14080741
54. Gilam G, Gross JJ, Wager TD, Keefe FJ, Mackey SC. What Is the Relationship between Pain and Emotion? Bridging Constructs and Communities. *Neuron*. 2020 Jul 8;107(1):17-21. doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.024
55. Baliki MN, and Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 2015; 87: 474–491
56. Barrett LF. The theory of constructed emotion: an active inference account of interoception and categorization. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*. 2017; 12: 1–23.
57. Corradi-Dell'Acqua C, Tusche A, Vuilleumier P, and Singer T. Cross-modal representations of first-hand and vicarious pain, disgust and fairness in insular and cingulate cortex. *Nat*. 2016; 7:10904
58. Damasio A, and Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nat. Rev. Neurosci*. 2013; 14: 143–152
59. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, and Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol*. 2007; 133: 581–624
60. Gross JJ, and Barrett LF. Emotion Generation and Emotion Regulation: One or Two Depends on Your Point of View. *Emot*. 2011; 3: 8–16
61. Krishnan A, Woo CW, Chang LJ, Ruzic L, Gu X, López-Solà M, Jackson PL, Pujol J, Fan J, and Wager TD. Somatic and vicarious pain are represented by dissociable multivariate brain patterns. *eLife*; 2016; 5: e15166
62. Lumley MA, and Schubiner H. Psychological Therapy for Centralized Pain: An Integrative Assessment and Treatment Model. *Psychosom. Med*. 2019; 81: 114–124
63. Martinez-Lavin M., Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress

response system, and fibromyalgia, *Arthritis Research and Therapy*. 2007; 9, 4 (216): 2-s2.0-34447512368, <https://doi.org/10.1186/ar2146>

64. Jaconelli, Matthew et al. The effects of elective abdominal surgery on protein turnover: A meta-analysis of stable isotope techniques to investigate postoperative catabolism *Clinical Nutrition*. 2022; 41 (3): 709 – 722

65. Yamamotová A. Endogenous antinociceptive system and potential ways to influence it. *Physiol Res*. 2019 Dec 20;68(Suppl 3):S195-S205. doi: 10.33549/physiolres.934351

66. Rhudy JL, Güereca YM, Kuhn BL, Palit S, Flaten MA. The Influence of Placebo Analgesia Manipulations on Pain Report, the Nociceptive Flexion Reflex, and Autonomic Responses to Pain. *J Pain*. 2018 Nov;19(11):1257-1274. doi: 10.1016/j.jpain.2018.04.012

67. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3779-87. doi: 10.1172/JCI43766

68. Rao S, Rao S. Glossopharyngeal Nerve Block: The Premolar Approach. *Craniofac Trauma Reconstr*. 2018 Dec;11(4):331-332

69. Bonifacio CC. The efficacy of articaine and lidocaine local anaesthetic in child patients. *Evid Based Dent*. 2018 Dec;19(4):105-106

70. Pandit JJ, Meek T. Nerve block site marking - a reply. *Anaesthesia*. 2019 Jan;74(1):125

71. Nishimura H, Yoshimura M, Shimizu M, Sanada K, Sonoda S, Nishimura K, Baba K, Ikeda N, Motojima Y, Maruyama T, Nonaka Y, Baba R, Onaka T, Horishita T, Morimoto H, Yoshida Y, Kawasaki M, Sakai A, Muratani M, Conway-Campbell B, Lightman S, Ueta Y. Endogenous oxytocin exerts anti-nociceptive and anti-inflammatory effects in rats. *Commun Biol*. 2022 Sep 5;5(1):907. doi: 10.1038/s42003-022-03879-8

72. Tanaka K, Kuzumaki N, Hamada Y, Suda Y, Mori T, Nagumo Y, Narita M. Elucidation of the mechanisms of exercise-induced hypoalgesia and pain prolongation due to physical stress and the restriction of movement. *Neurobiol Pain*. 2023 May 22;14:100133. doi: 10.1016/j.ynpai.2023.100133

73. Enna SJ, McCarson KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol.* 2006;54:1-27. doi: 10.1016/s1054-3589(06)54001-3
74. Machelska H and Celik MÖ (2018) Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. *Front. Pharmacol.* 9:1388. doi: 10.3389/fphar.2018.01388
75. Grisanti LA, Perez DM, Porter JE. Modulation of immune cell function by $\alpha(1)$ -adrenergic receptor activation. *Curr Top Membr.* 2011;67:113-38. doi: 10.1016/B978-0-12-384921-2.00006-9
76. Gao L, Cui S, Huang Z, Cui H, Awad Alahmadi T, Manikandan V. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of butein in different nociceptive and inflammatory mice models. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Dec;28(12):7090-7097. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.006
77. Simon SL, Diniz Behn C, Laikin A, Kaar JL, Rahat H, Cree-Green M, Wright KP Jr, Nadeau KJ. Sleep & Circadian Health are Associated with Mood & Behavior in Adolescents with Overweight/Obesity. *Behav Sleep Med.* 2020 Jul-Aug;18(4):550-559. doi: 10.1080/15402002.2019.1629444
78. Dai X, Cui SG, Li SR, Chen Q, Wang R. Melatonin attenuates the development of antinociceptive tolerance to delta-, but not to mu-opioid receptor agonist in mice. *Behav Brain Res.* 2007 Aug 22;182(1):21-7. doi: 10.1016/j.bbr.2007.04.018
79. Hemati K, Pourhanifeh MH, Dehdashtian E, Fatemi I, Mehrzadi S, Reiter RJ, Hosseinzadeh A. Melatonin and morphine: potential beneficial effects of co-use. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021 Feb;35(1):25-39. doi: 10.1111/fcp.12566
80. Su LY, Liu Q, Jiao L, Yao YG. Molecular Mechanism of Neuroprotective Effect of Melatonin on Morphine Addiction and Analgesic Tolerance: an Update. *Mol Neurobiol.* 2021 Sep;58(9):4628-4638. doi: 10.1007/s12035-021-02448-0
81. Liu Q, Su LY, Sun C, Jiao L, Miao Y, Xu M, Luo R, Zuo X, Zhou R, Zheng P, Xiong W, Xue T, Yao YG. Melatonin alleviates morphine analgesic tolerance in mice by decreasing NLRP3 inflammasome activation. *Redox Biol.* 2020

Jul;34:101560. doi: 10.1016/j.redox.2020.101560

82. Badeaux J, Bonanno L, Au H. Effectiveness of ondansetron as an adjunct to lidocaine intravenous regional anesthesia on tourniquet pain and postoperative pain in patients undergoing elective hand surgery: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015 Jan;13(1):27-38. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1768

83. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wessler S, Beyer B, Fischer M, Nitzschke R. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2021 Feb;126(2):516-524. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.051

84. Shanthanna H, Joshi GP. Opioid-free general anesthesia: considerations, techniques, and limitations. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2024 Aug 1;37(4):384-390. doi: 10.1097/ACO.0000000000001385

85. Wu Q, Zhou Y, Sun S, Li H, Cao S, Shou H. Clinical analysis of acute postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy for adenomyosis and uterine fibroids - a prospective observational study. *Ann Med*. 2023;55(2):2281510. doi: 10.1080/07853890.2023.2281510

86. Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, Mammucari M, Sabato AF. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:3-14. doi: 10.2165/1158414-S0-000000000-00000

87. Lyngstad G, Skjelbred P, Swanson DM, Skoglund LA. Analgesic effect of oral ibuprofen 400, 600, and 800 mg; paracetamol 500 and 1000 mg; and paracetamol 1000 mg plus 60 mg codeine in acute postoperative pain: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Dec;77(12):1843-1852. doi: 10.1007/s00228-021-03231-9

88. Cuvillon P, Zoric L, Demattei C, Alonso S, Casano F, L'hermite J, Ripart J, Lefrant JY, Muller L. Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Minerva Anesthesiol*. 2017 Sep;83(9):914-920. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11508-7

89. Lubis AM, Maruanaya S, Tantri AR, Pontoh LAP, Ifran NNPPS. The Use

of Combination Paracetamol and Ibuprofen in Postoperative Pain after Total Knee Arthroplasty, a Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*. 2021 Dec;24(8):E1199-E1204

90. Foster N. Opioid shock. *Br Dent J*. 2021 Jan;230(1):6. doi: 10.1038/s41415-020-2563-x

91. Mohamad AH, McDonnell NJ, Bloor M, Nathan EA, Paech MJ. Parecoxib and paracetamol for pain relief following minor day-stay gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2014 Jan;42(1):43-50. doi: 10.1177/0310057X1404200109

92. Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain*. 2004 Mar;108(1-2):148-53. doi: 10.1016/j.pain.2003.12.017

93. Koppert W, Frötsch K, Huzurudin N, Böswald W, Griessinger N, Weisbach V, Schmieder RE, Schüttler J. The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg*. 2006 Nov;103(5):1170-6. doi: 10.1213/01.ane.0000244324.87947.29

94. Elseify ZA, El-Khattab SO, Khattab AM, Atta EM, Ajjoub LF. Combined parecoxib and I.V. paracetamol provides additional analgesic effect with better postoperative satisfaction in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *Saudi J Anaesth*. 2011 Jan;5(1):45-9. doi: 10.4103/1658-354X.76510.

95. Chuaychoosakoon C, Parinyakhup W, Wiwatboworn A, Purngpiputtrakul P, Wanasitchaiwat P, Boonriong T. Comparing the Efficacy of Postoperative Pain Control Between Intravenous Parecoxib and Oral Diclofenac in ACL Reconstruction. *Orthop J Sports Med*. 2021 Oct 20;9(10):23259671211041660. doi: 10.1177/23259671211041660

96. Sultan WA, Ibrahim ES, El-Tahawy MS. Continuous psoas sciatic blockade for total knee arthroplasty. *Saudi J Anaesth*. 2018 Jul-Sep;12(3):426-432. doi: 10.4103/sja.SJA_713_17

97. Iddagoda MT, Nienaber A, Pretorius C, Flicker L. Patient Controlled Analgesia and its effect on postoperative outcomes in an older cohort of patients

undergoing orthopaedic procedures: A retrospective observational study. *J Perioper Pract.* 2023 Jun;33(6):190-196. doi: 10.1177/17504589221101437

98. Gong HS, Oh JH, Bin SW, Kim WS, Chung MS, Baek GH. Clinical features influencing the patient-based outcome after carpal tunnel release. *J Hand Surg Am.* 2008 Nov;33(9):1512-7. doi: 10.1016/j.jhsa.2008.05.020

99. Guo S, Wang Y, Ai J, Zhao J, Huang S, Wang J. Wrist and ankle acupuncture relief moderate to severe postoperative pain after functional endoscopic sinus surgery: A randomized controlled study. *Br J Pain.* 2025 Apr;19(2):115-124. doi: 10.1177/20494637241264941

100. You S, Xu F, Zhu X, Qin S, Zheng X, Tao C, Wu Y, Chen Y, Shu B, Huang H, Duan G. Effect of intraoperative noise on postoperative pain in surgery patients under general anesthesia: evidence from a prospective study and mouse model. *Int J Surg.* 2023 Dec 1;109(12):3872-3882. doi: 10.1097/JS9.0000000000000672

101. Rathleff MS, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Thorborg K, Graven-Nielsen T. Impaired Conditioned Pain Modulation in Young Female Adults with Long-Standing Patellofemoral Pain: A Single Blinded Cross-Sectional Study. *Pain Med.* 2016 May;17(5):980-8. doi: 10.1093/pm/pnv017.

102. Bella A, Diego AM, Finn DP, Roche M. Stress-induced changes in nociceptive responding post-surgery in preclinical rodent models. *Front Pain Res (Lausanne).* 2023 Jan 10;3:1106143. doi: 10.3389/fpain.2022.1106143.

103. Kabaliei A, Palchyk V, Izmailova O, Shynkevych V, Shlykova O, Kaidashev I. Long-Term Administration of Omeprazole-Induced Hypergastrinemia and Changed Glucose Homeostasis and Expression of Metabolism-Related Genes. *Biomed Res Int.* 2024 May 30;2024:7747599. doi: 10.1155/2024/7747599

104. Young DA, Wallberg-Henriksson H, Cranshaw J, Chen M, Holloszy JO. Effect of catecholamines on glucose uptake and glycogenolysis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1985 May;248(5 Pt 1):C406-9. doi: 10.1152/ajpcell.1985.248.5.C406.

105. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S. doi: 10.1177/0148607113496117

106. Ramirez MF, Kamdar BB, Cata JP. Optimizing Perioperative Use of Opioids: A Multimodal Approach. *Curr Anesthesiol Rep*. 2020 Dec;10(4):404-415. doi: 10.1007/s40140-020-00413-6. Epub 2020 Sep 7

107. Imani F, Zaman B, De Negri P. Postoperative Pain Management: Role of Dexmedetomidine as an Adjuvant. *Anesth Pain Med*. 2021 Jan 2;10(6):e112176. doi: 10.5812/aapm.112176

108. Етичний кодекс лікаря України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/n0001748-09#Text>

109. Етичний кодекс ученого України [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0002550-09#Text>

110. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [Електронний ресурс] / Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text

111. Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management. – 2nd edition, 2012; PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management, 2015

112. Postoperative pain management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced in consultation with the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy.

113. Контроль періопераційного болю (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах). РМЖУА [інтернет]. 25, Квітень 2018 [цит. за 13, Серпень 2025];2(4):6-53. доступний у: <https://painmedicine.org.ua/index.php/pnmdcn/article/view/70>

114. Вік Е.К., Грант М.К., Ву К.Л. (2017) Післяопераційне мультиmodalьне знеболення за допомогою неопіоїдних анальгетиків та методик. *JAMA Surg.*, 152: 691–697.

115. Сільва Ф., Коста Г., Вейга Ф. та ін. (2023) Парентеральні готові до застосування комбінації фіксованих доз, включаючи НПЗЗ з парацетамолом або метамізолом, для мультиmodalьної аналгезії, схвалені продукти та проблеми.

Pharmaceuticals (Базель), 16(8): 1084.

116. Нідерландське товариство анестезіологів (2012) Керівні принципи післяопераційного болю. 2012, <http://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/02/Postoperatieve-pijn-1.0-01-01-2012-1.pdf>. Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-247810-menedzhment-pislyaoperatsijnogo-bolyu-rol-i-mistse-kombinatiyi-metamizolu-ta-spazmolitikiv).

117. Yalcin I, Bump RC. (2003). Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189 (1): 98–101. doi: 10.1067/mob.2003.379.

118. Johnson TW, Watson PJ. An inexpensive, self-assembly pressure algometer. *Anaesthesia.* 1997 Nov;52(11):1070-2. doi: 10.1111/j.1365-2044.1997.226-az0361.x.

119. Karcz M, Abd-Elsayed A, Chakravarthy K, Aman MM, Strand N, Malinowski MN, Latif U, Dickerson D, Suvar T, Lubenow T, Peskin E, D'Souza R, Cornidez E, Dudas A, Lam C, Farrell Ii M, Sim GY, Sebai M, Garcia R, Bracero L, Ibrahim Y, Mahmood SJ, Lawandy M, Jimenez D, Shahgholi L, Sochacki K, Ramadan ME, Tieppo Francio V, Sayed D, Deer T. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). *J Pain Res.* 2024 Nov 16;17:3757-3790. doi: 10.2147/JPR.S475351.

120. Cao B, Xu Q, Shi Y, Zhao R, Li H, Zheng J, Liu F, Wan Y, Wei B. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Jun 8;9(1):155. doi: 10.1038/s41392-024-01845-w.

121. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139:267–284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028.

122. Steglitz J, Buscemi J, Ferguson MJ. The future of pain research, education, and treatment: a summary of the IOM report “Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research”. *Transl. Behav. Med.* 2012;2:6–8. doi: 10.1007/s13142-012-0110-2

123. Morasco BJ, et al. Systematic review of prevalence, correlates, and treatment outcomes for chronic non-cancer pain in patients with comorbid substance use

disorder. *Pain*. 2011;152:488–497. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.009

124. Tang NK, Crane C. Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychol. Med.* 2006;36:575–586. doi: 10.1017/S0033291705006859

125. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain* 2009;10:231–7.

126. Meints SM, Mawla I, Napadow V, Kong J, Gerber J, Chan S-T, Wasan AD, Kaptchuk TJ, McDonnell C, Carriere J, Rosen B, Gollub RL, Edwards RR. The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low back pain. *PAIN* 2019;160:833–43.

127. Nahman-Averbuch H, Leon E, Hunter BM, Ding L, Hershey AD, Powers SW, King CD, Coghill RC. Increased pain sensitivity but normal pain modulation in adolescents with migraine. *PAIN* 2019;160:1019–28

128. Reddan MC, Wager TD. Modeling pain using fMRI: from regions to biomarkers. *Neurosci Bull* 2018;34:208–15

129. Spisak T, Kincses B, Schlitt F, Zunhammer M, Schmidt-Wilcke T, Kincses ZT, Bingel U. Pain-free resting-state functional brain connectivity predicts individual pain sensitivity. *Nat Commun* 2020;11:1–12.

130. Tu Y, Zhang B, Cao J, Wilson G, Zhang Z, Kong J. Identifying inter-individual differences in pain threshold using brain connectome: a test-retest reproducible study. *Neuroimage* 2019;202:116049.

131. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo C-W, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 2013;368:1388–97.

132. Kennedy MC, Cousins G, Henman MC. Analgesic use by ageing and elderly patients with chronic non-malignant pain: a qualitative study. *Int J Clin Pharm.* 2017 Aug;39(4):798-807. doi: 10.1007/s11096-017-0466-y. Epub 2017 May 4. PMID: 28474305; PMCID: PMC5541120.

133. Alorfi NM. Pharmacological Methods of Pain Management: Narrative Review of Medication Used. *Int J Gen Med.* 2023 Jul 31;16:3247-3256. doi: 10.2147/IJGM.S419239.

134. Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging*. 2012;27:417–433. doi: 10.2165/11536540-000000000-00000
135. Stephan BC, Parsa FD. Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain. *Hawaii J Med Public Health*. 2016;75:63
136. Machelska H, Celik M. Advances in achieving opioid analgesia without side effects. *Front Pharmacol*. 2018;9:1388. doi: 10.3389/FPHAR.2018.01388/BIBTEX
137. Alshehri FS. Tapentadol: a review of experimental pharmacology studies, clinical trials, and recent findings. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:851–861. doi: 10.2147/DDDT.S402362
138. Галушко О., Зенкіна Л., Мохаммад М. Післяопераційне знеболення у літніх пацієнтів із синдромом крихкості. БІЛЬ, СУГЛОБИ, ХРЕБЕТ. 2025; 15 (1):26–33. <https://doi.org/10.22141/pjs.15.1.2025.452>
139. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021 Jan;76 Suppl 1(Suppl 1):8-17. doi: 10.1111/anae.15256.
140. Sara J. Hyland, Kara K. Brockhaus, William R. Vincent, Nicole Z. Spence, Michelle M. Lucki, Michael J. Howkins, Robert K. Cleary Healthcare (Basel) 2021Mar; 9(3): 333. Published online 2021 Mar 16. doi: 10.3390/healthcare9030333
141. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Boyd-Carson H, Carrick L, Mandalia R, Lund JN, Williams JP. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 14;6(6):CD012978. doi: 10.1002/14651858.CD012978.pub2
142. Mogianos K, Åkeson J, Persson AKM. Systematic Review of Methods for Individual Prediction of Postoperative Pain. *Pain Res Manag*. 2025 Jan 25;2025:1331412. doi: 10.1155/prm/1331412.
143. Liu QR, Dai YC, Ji MH, Liu PM, Dong YY, Yang JJ. Risk Factors for Acute Postsurgical Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2024 May 20;17:1793-1804. doi: 10.2147/JPR.S462112.

144. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
145. Barrington J.W., Lovald S.T., Ong K.L., Watson H.N., Emerson R.H. Postoperative Pain After Primary Total Knee Arthroplasty: Comparison of Local Injection Analgesic Cocktails and the Role of Demographic and Surgical Factors. *J. Arthroplast*. 2016;31:288–292. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.002
146. Koh J.C., Song Y., Kim S.Y., Park S., Ko S.H., Han D.W. Postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia-related adverse effects in young and elderly patients: A retrospective analysis of 2,435 patients. *J. Pain Res*. 2017;10:897–904. doi: 10.2147/JPR.S133235
147. van Dijk J.F.M., Zaslansky R., van Boekel R.L.M., Cheuk-Alam J.M., Baart S.J., Huygen F.J.P.M., Rijdsdijk M. Postoperative Pain and Age: A Retrospective Cohort Association Study. *Anesthesiology*. 2021;135:1104–1119. doi: 10.1097/ALN.0000000000004000
148. Kim JH, Sohn JH, Lee JJ, Kwon YS. Age-Related Variations in Postoperative Pain Intensity across 10 Surgical Procedures: A Retrospective Study of Five Hospitals in South Korea. *J Clin Med*. 2023 Sep 12;12(18):5912. doi: 10.3390/jcm12185912
149. Smith PA. Neuropathic pain; what we know and what we should do about it. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Sep 22;4:1220034. doi: 10.3389/fpain.2023.1220034
150. Seangpraw K, Auttama N, Kumar R, Somrongthong R, Tonchoy P, Panta P. Stress and associated risk factors among the elderly: a cross-sectional study from rural area of Thailand. *F1000Res*. 2019 May 13;8:655. doi: 10.12688/f1000research.17903.2
151. Prodbumrung J, Leeka J, Thongpan S: Health Care for the Elderly, According to the Buddhist Ethics. *Buddhachinaraj Medical Journal*. 2016;33(2):233–40
152. Yaka E, Keskinoglu P, Ucku R, et al. : Prevalence and risk factors of depression among community dwelling elderly. *Arch Gerontol Geriatr*.

2014;59(1):150–54. 10.1016/j.archger.2014.03.014

153. Majnarić LT, Bosnić Z, Guljaš S, Vučić D, Kurevija T, Volarić M, Martinović I, Wittlinger T. Low Psychological Resilience in Older Individuals: An Association with Increased Inflammation, Oxidative Stress and the Presence of Chronic Medical Conditions. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 20;22(16):8970. doi: 10.3390/ijms22168970

154. Schwarz S. Resilience in psychology: A critical analysis of the concept. *Theory Psychol.* 2018;28:528–541. doi: 10.1177/0959354318783584

155. Masten A.S. Resilience in developing systems: Progress and promise as the fourth wave rises. *Dev. Psychopathol.* 2007;19:921–930. doi: 10.1017/S0954579407000442

156. Bonanno G.A., Romero S.A., Klein S.I. The temporal elements of psychological resilience: An integrative framework for the study of individuals, families, and communities. *Psychol. Inq.* 2015;26:139–169. doi: 10.1080/1047840X.2015.992677

157. Niitsu K., Rice M.J., Houfek J.F., Stoltenberg S.F., Kupzyk K.A., Barron C.R. A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. *Biol. Res. Nurs.* 2019;1:61–71. doi: 10.1177/1099800418800396

158. Wang Y, Zhang X, Guo H, Qian S, Fang H, Wu X, Shen Y, Xu C, Zhou B, Guo C, Lu X, Zhang X, Jin X. Aging-Induced Episodic-Like Memory Impairment Could be Alleviated by Melatonin Treatment via Preserving Blood-Brain Barrier Integrity and Upregulating CRTCL. *CNS Neurosci Ther.* 2025 Apr;31(4):e70412. doi: 10.1111/cns.70412

159. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging.* 2018 Sep;35(9):791-817. doi: 10.1007/s40266-018-0569-84

160. Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care.* 2020 Mar;26(4 Suppl):S76-S84. doi: 10.37765/ajmc.2020.42769

161. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose

Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res.* 2018 Sep 14;123(7):886-904. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806

162. Foley PJ. Effect of low carbohydrate diets on insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Oct 1;28(5):463-468. doi: 10.1097/MED.0000000000000659.

163. Ip H.Y.V., Abrishami A., Peng P.W.H., Wong J., Chung F. Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption. *Anesthesiology.* 2009;111:657–677. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae87a

164. Cohn D.E., Castellon-Larios K., Huffman L., Salani R., Fowler J.M., Copeland L.J., O'Malley D.M., Backes F., Eisenhauer E.L., Abdel-Rasoul M., et al. A Prospective, Comparative Study for the Evaluation of Postoperative Pain and Quality of Recovery in Patients Undergoing Robotic Versus Open Hysterectomy for Staging of Endometrial Cancer. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016;23:429–434. doi: 10.1016/j.jmig.2016.01.002

165. Hanewinckel, Drenthen, J., Oijen, M., Hofman, B., van Doorn, P., & Ikram, A. (2016). Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*, 87(18), 1892-1898. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000003293>

166. Ashokkumar P, Kuppusamy SK, Chinnasamy R. Effects of melatonin on postoperative pain and sensory recovery following zygomaticomaxillary complex fractures - A randomized controlled trial. *J Craniomaxillofac Surg.* 2024 Jun;52(6):786-791. doi: 10.1016/j.jcms.2024.03.037.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

5. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Клінічні характеристики післяопераційного болю у осіб похилого та старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 2 (66): 78–82. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.78> *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

6. Телегань В. О. Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 68-72. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.68> *(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

7. Телегань В. О., Тарасенко К. В. Особливості післяопераційного болю в осіб похилого та старечого віку на різних етапах ноцицепції. Проблеми екології та медицини. 2023; 27(3-4): 21-25. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.3-4.04> *(Автором проведено літературний аналіз, відбір і клінічні дослідження у групах хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

8. Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. Eur J Investig Health Psychol

Educ. 2023 Feb 15;13(2):450-459. doi: 10.3390/ejihpe13020034 (Scopus, Q1)
(Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

3. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Постопераційний біль у геріатричній практиці. Тези одинадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ» (17–20 квітня 2019 року, м. Київ). Медицина невідкладних станів. 2019; 2 (97): 241. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

4. Телегань В. О., Шкурупій Д. А., Шкодін А.Д. Сучасні підходи до використання мелатоніну з метою післяопераційного знеболення у пацієнтів похилого та старечого віку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (16–18 жовтня 2019 р., м. Київ). 2019; С. 59–60. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

2. Телегань В.О., Тарасенко К.В. Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 121486 Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» від 04.12.2023

Акти про впровадження результатів дисертації

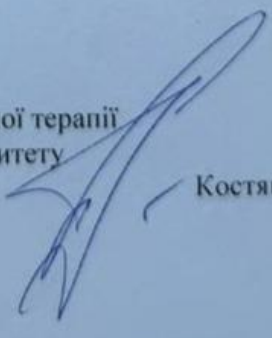
ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Полтавського державного медичного університету

професор Ч.К. КАНДАШЕВ 2023

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

- Пропозиція для впровадження:** Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді.
- Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
- Джерела інформації:**
 - Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education* [Internet]. 2023;13:450–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ejihpe13020034>
 - Telegan, V.O.; Shkurupiy, D.A. Clinical characteristics of postoperative analgesia in elderly and old patients. *Actual Probl. Mod. Med. Bull. Ukr. Med. Stomatol. Acad* 2019, 19, 78–82.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Полтавського державного медичного університету.
- Термін впровадження:** січень-лютий 2023 року.
- Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у науковому процесі дозволить розширити уявлення про диференціацію післяопераційного болю за віком, пре диктори його хронізації.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол від «23» 05 2023 року. 12

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
Полтавського державного медичного університету
професор


Костянтин ТАРАСЕНКО



ЗАТВЕРДЖУЮ

Віце-мер КП «3-я міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»

Анатолій РУДИЧ

2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у лікувально-діагностичний процес

4. **Пропозиція для впровадження:** Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді.
5. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
6. **Джерела інформації:**
 - Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education [Internet]. 2023;13:450–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ejihpe13020034>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».
5. **Термін впровадження:** січень-лютий 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у лікувально-діагностичному процесі дозволить розширити уявлення про диференціацію післяопераційного болю за віком, предиктори його хронізації.
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення анестезіології
та інтенсивної терапії

Віталій ТОКАР

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КП «Полтавська обласна
клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського Полтавської
обласної ради»
д-р фіз.-мат. наук Григорій ОКСАК
«___» _____ 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

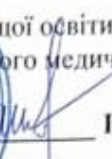
результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у лікувально-діагностичний
процес процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
3. **Джерела інформації:**
 - Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education [Internet]. 2023;13:450–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ejihpe13020034>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради».
5. **Термін впровадження:** жовтень-листопад 2025 року.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес відділення анестезіології та інтенсивної терапії.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у лікувально-діагностичному процесі дозволить розширити уявлення про диференціацію післяопераційного болю за віком, предиктори його хронізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
В.о завідувача відділення
анестезіології та інтенсивної терапії
КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
ім. М.В. Скліфосовського Полтавської
обласної ради»



Сергій КАПУСТЯН

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
 Полтавського державного медичного університету
 професор  **Ігор КАЙДАШЕВ**
 «10» листопада 2025



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
3. **Джерела інформації:**
 - Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education [Internet]. 2023;13:450–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ejihpe13020034>
 - 2. Телегань В. О. Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 68-72. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.68>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра хірургії № 3 Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень-листопад 2025 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри хірургії № 3.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у науковому процесі дозволить розширити уявлення про диференціацію післяопераційного болю за віком, предиктори його хронізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 В. о. завідувача кафедри хірургії № 3
 Полтавського державного медичного університету
 професор



Сергій МАЛИК

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проект дисертації вищої освіти з наукової роботи
 Полтавського державного медичного університету
 професор  **Ігор КАЙДАШЕВ**
 «30» Квітня 2025



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу

1. **Пропозиція для впровадження:** Прогностична модель персистенції болю у хворих похилого та старечого віку у пізньому післяопераційному періоді.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
3. **Джерела інформації:**
 - Telegan VO, Tsagkaris C, Singh SK, Tarasenko KV. Subjective Assessments and Serum Cortisol Levels as Risk Factors of Pain Persistence in the Late Postoperative Period in Old and Oldest-Old Patients. European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education [Internet]. 2023;13:450–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ejihpe13020034>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2025 року.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри нервових хвороб.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання результатів у науковому процесі дозволить розширити можливості використання клініко-епідеміологічних методів та логістичного прогнозування для дослідження післяопераційного болю у пацієнтів різних профілів.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри нервових хвороб
 професор



Михайло ДЕЛЬВА

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Медичний директор ТОВ «МЛДЦ «Медіон»
 Максим ЧЕРКУН
 11.11.2025 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у лікувально-діагностичний процес процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет.
3. **Джерела інформації:**
 - 1. Телегань В. О., Шкурупій Д. А. Клінічні характеристики післяопераційного болю у осіб похилого та старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 2 (66): 78–82. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.78>
 - 2. Телегань В. О. Клініко-лабораторні предиктори персистенції больового синдрому в пізньому післяопераційному періоді в осіб похилого і старечого віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021; 4 (76): 68-72. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.68>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Медичний лікувально-діагностичний центр «Медіон».
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2025 року.
6. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичний процес хірургічного відділення з палатою інтенсивної терапії.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації:** використання даних проведеного дослідження у лікувально-діагностичному процесі дозволить розширити клінічні можливості диференціації післяопераційного болю у пацієнтів похилого й старшого похилого віку за предикторами його хронізації.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач хірургічного відділення з палатою
 інтенсивної терапії,



к. мед. н. Ігор РИБАК