



Горкавый Е. А., Лесной И. И.

## ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ НА ПОПУЛЯЦИИ И АКТИВНОСТЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

*Национальный институт рака, отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Киев*

**Резюме.** Цель исследования – изучение влияния различных методов периоперационного обезболивания на некоторые показатели иммунной системы и иммунодепрессии через количественные и качественные изменения в популяциях лимфоцитов при хирургическом лечении рака прямой кишки.

**Материалы и методы.** В исследование включено 60 пациентов оперированных по поводу рака прямой кишки. Проведен сравнительный анализ количественных изменений в популяциях лимфоцитов и активность Т-лимфоцитов в двух группах пациентов при хирургическом лечении рака прямой кишки в раннем и отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от метода периоперационного обезболивания. **Результаты.** В результате исследования установлено, что в группе пациентов, оперируемых с эпидуральной анальгезией и парентеральным нестероидным противовоспалительным препаратом декскетопрофен с парацетамолом для периоперационного обезболивания в сочетании с контролируемой пациентом анальгезией, имело длительное положительное влияние на иммунную систему в отдаленном послеоперационном периоде и сопровождалось восстановлением активности Т-лимфоцитов на 3 месяц после операции до уровня перед операцией со статистически значимой разницей в сравнении с группой пациентов, где применяли опиоидный анальгетик омнопон для послеоперационного обезболивания ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** Применение эпидуральной анальгезии с парентеральным декскетопрофеном и парацетамолом в сочетании с контролируемой пациентом анальгезией обладает меньшим иммунодепрессивным эффектом на иммунную систему в сравнении с парентеральным опиоидным анальгетиком омнопон для послеоперационного обезболивания. Использование мультимодального обезболивания с эпидуральной анальгезией более предпочтительно у онкохирургических пациентов в сравнении с парентеральным опиоидным анальгетиком для послеоперационного обезболивания при хирургическом лечении рака прямой кишки.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; эпидуральная анальгезия; опиоидный анальгетик; активность Т-лимфоцитов.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки (РПК) занимает третье место в мире среди злокачественных новообразований и составляет 10,6% в структуре всех онкологических заболеваний [1]. В Украине ежегодно диагностируется более 7000 случаев РПК, что составляет 19 на 100 000 населения. Смертность до года достигает 27%. Удельный вес РПК среди мужчин составляет 6,1%, среди женщин – 4,9% и занимают 6-е место в структуре онкологической заболеваемости в Украине. В структуре смертности от онкологических заболеваний РПК среди мужчин составляет 6,3%, среди женщин – 6,6%, что соответствует 5 и 4 месту в структуре онкологической смертности в Украине [2].

Комплексное лечение неметастатического РПК T<sub>2-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> требует хирургического вме-

шательства с предоперационной химиолучевой терапией [3]. Предоперационная химиолучевая терапия, хирургический стресс, некоторые общие анестетики и опиоидные анальгетики могут вызывать иммунодепрессивное состояние у онкохирургических пациентов в послеоперационном периоде, которое сопровождается уменьшением количества и активности лимфоцитов, таким образом модулируя иммунный ответ на хирургическую травму [4, 5, 6, 7].

По данным исследований нет данных, что эпидуральная анальгезия уменьшает частоту рецидива колоректального рака, однако в сравнении с только общей анестезией, уменьшает смертность пациентов с колоректальным раком [8]. Последние ретроспективные исследования и мета-анализы свидетельствуют о том, что с помощью смягчения хирургического

стресса возможно снижение смертности и рецидива, связанных с раком из-за уменьшения иммуносупрессии после хирургического лечения некоторых онкологических заболеваний [8, 9], поэтому выбор метода периперационного обезболивания в колоректальной хирургии, которое сохраняет активность иммунной системы, остается актуальным.

**Цель исследования** было изучение влияния мультимодальной аналгезии в сочетании с эпидуральным обезболиванием и методики больным контролируемой аналгезии (БКА) с опиоидами на выраженность иммунодепрессии при хирургическом лечении в онкопроктологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака в период с 2015–2018 год и одобрено локальной комиссией по этике. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие в научном исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие отдаленных метастазов, синхронный рак, ургентные операции, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, инфаркт миокарда в анамнезе менее 6 месяцев, возраст старше 75 лет и менее 18 лет.

Проспективно методом выборочных чисел пациенты были рандомизированы на две группы. В группы Б (Гр.Б) и В (Гр.В – контрольная) были включены по 30 пациентов с РПК ( $T_{2-3}N_{0-2}M_{0}$ ). Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме передней резекции прямой кишки, низкой передней резекции или протэктомии. Пациенты гр. Б оперированы под общим внутривенным наркозом с пропофолом 4–5 мг/кг/час, фентанилом 4–5 мкг/кг в/в в сочетании с эпидуральной аналгезией (ЭА) смесью ропивакаина 0,2% – 8 мл и фентанила 100 мкг с адреналином 2,5 мкг/мл болюс до начала операции, интубация трахеи с атракуриумом 0,6 мг/кг в/в. В гр. В (контрольная) пациенты оперированы под общим внутривенным наркозом: пропофол 5–6 мг/кг/час, фентанил 5 мкг/кг и интубация трахеи с атракуриумом 0,6 мг/кг в/в. Повторные дозы фентанила 50–100 мкг и атракуриума 0,15–0,2 мг/кг в/в вводили во время операции в обеих группах по показаниям. Послеоперационное обезбоживание (ПО) в гр. Б – ЭА: ропивакаин 0,2% – 6–8 мл/час в сочетании с контролируемой пациентом аналгезией (КПА) фентанилом

10мкг/мл – в/в болюс с перерывом (lockout) 6 минут с помощью управляемой больным кнопки и программированным перфузором, а также нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) декскетопрофен и парацетамол в/в ч/з 8 ч. КПА проводилась только в отделении анестезиологии и интенсивной терапии. В гр. В, послеоперационное обезбоживание (ПО) – омнопон и аналгин ч/з 8 ч. в/м.

Имунофенотипические характеристики лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии [10] с использованием моноклональных антител CD3-FITC / CD56 / 16-PE, CD4-FITC / CD8-PE («Beckman Coulter», США). В качестве изотипичного контроля использовали неспецифические антитела соответствующего изотипа, что меченые флуоресцеинизотиоцианатом и фикоэритрином (IgG1-FITC / IgG1-PE, «Beckman Coulter», США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FACScan («Becton Dickinson», США) с помощью программы «Cell Quest». Определяли следующие субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8<sup>+</sup>), натуральные киллерные (НК) клетки (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). Иммунорегуляторный индекс (CD4 / CD8) рассчитывали, как соотношение количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Результаты выражали в абсолютном количестве (Ч10<sup>9</sup>/л) и в процентном отношении в каждой популяции лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс выражали в условных единицах. Пролиферативную активность Т-клеток периферической крови определяли морфологическим методом в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) [11] с использованием моноклональных антител к CD3 («Beckman Coulter», США) в концентрации 3 мкг/мл фитогемагглютинином (ФГА, «Sigma», Германия) в концентрации 20 мкг/мл. Результаты выражали в процентом отношении бласттрансформированных клеток.

Исследование проводили на следующих этапах: перед операцией (Б1/В1), этап – через 3-е суток после операции (Б2/В2), 7 – 10 сутки после операции (Б3/В3) и (Б4/В4) через 3 месяца после операции. Второй (Б2/В2) и третий (Б3/В3) этап обозначили ранним п/о периодом, четвертый (Б4/В4) этап – отдаленный п/о период.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0»

(StatSoft.Inc., 2008). Распределение непрерывных данных в группах оценивали с построением диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данных сравнение между группами проводили, используя непараметрические методы оценки. Сравнение между группами количественных показателей оценивали с использованием U теста Mann-Whitney, качественных внутри группы – с использованием критерия Friedman ANOVA. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 больных. Характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 1. Не было установлено статистически значимых различий между больными по возрасту, полу, весу, длительности операции и физическому состоянию по шкале ASA, а также по объему хирургических вмешательств.

У больных группы Б в раннем и отдаленном послеоперационном периоде установлено статистически значимое (по критерию Friedman ANOVA) уменьшение общего содержания лимфоцитов всех исследуемых популяций. Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов происходило, как за счет Т-хелперов ( $CD4^+$ ) и цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD8^+$ ), на что указывает неизменный иммунорегуляторный индекс ( $CD4^+ / CD8^+$ ), так и натуральных киллерных клеток ( $CD3^+CD16^+ CD56^+$ ), ( $p < 0,05$ ).

Было установлено, что на всех этапах наблюдения в пуле циркулирующих лимфоцитов сохраняется на постоянном уровне процент исследуемых популяций лимфоцитов ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 1. Общая характеристика исследуемых больных**

| Характеристика пациентов           | Группа Б<br>n = 30 | Группа В<br>(контрольная),<br>n = 30 | p          |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|------------|
| Пол, м/ж<br>N (%)                  | 11/19<br>36,6/63,3 | 15/15<br>50/50                       | $p > 0,05$ |
| Возраст                            | 60,8±8,1           | 55,1±10,3                            | 0,1478     |
| Вес, кг                            | 75,3±14,7          | 78,2±18,5                            | 0,5798     |
| ASA 2/3,<br>N (%)                  | 28/2<br>(93,3/6,7) | 28/2<br>(93,3/6,7)                   | $p > 0,05$ |
| Длительность<br>операции, мин.     | 150±45,8           | 146±34,6                             | 0,7308     |
| Объем<br>операции:<br>ПРПК*, N (%) | 7 (23,3)           | 8 (26,6)                             |            |
| ПЭ**, N (%)                        | 2 (6,7)            | 2 (6,7)                              |            |
| НПРПК***, N (%)                    | 21 (70)            | 20 (66,7)                            |            |

Примечание: \* передняя резекция прямой кишки, \*\* проктэктомия, \*\*\* низкая передняя резекция прямой кишки.

При исследовании динамики изменений популяционного состава лимфоцитов периферической крови у больных групп В было установлено, что в раннем послеоперационном периоде наблюдается статистически значимое (по критерию Friedman ANOVA) различие как в абсолютном количестве Т-лимфоцитов, так и по общему содержанию натуральных киллерных (НК) клеток. У пациентов группы В зарегистрировано снижение абсолютного количества клеток общей популяции Т-лимфоцитов на третий день после операции и НК клеток на третий и 7–10-е сутки после операции по сравнению с дооперационным уровнем. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось восстановление всех популяций Т-лимфоцитов, за исключением НК клеток ( $p < 0,05$ ). Соотношение популяций лимфоцитов ( $CD4^+ / CD8^+$ ) в раннем и позднем послеоперационном периоде оставалось неизменным. На всех этапах наблюдения в пуле циркулирующих лимфоцитов

**Таблица 2. Динамика изменений популяционного состава лимфоцитов крови у больных РПК группы Б**

| Этапы исследования    | Иммунологические показатели |           |                   |            |                   |           |                     |              |                 |  |
|-----------------------|-----------------------------|-----------|-------------------|------------|-------------------|-----------|---------------------|--------------|-----------------|--|
|                       | $CD3^+$                     |           | $CD4^+$           |            | $CD8^+$           |           | $CD3^+CD56^+CD16^+$ |              | $CD4^+ / CD8^+$ |  |
|                       | $\times 10^9 / л$           | %         | $\times 10^9 / л$ | %          | $\times 10^9 / л$ | %         | $\times 10^9 / л$   | %            | ум.од.          |  |
| <b>Б1*</b><br>n=13    | 0,87±0,51                   | 68,8±11,1 | 0,4±0,23          | 31,77±8,8  | 0,53±0,3          | 41,9±7,81 | 0,31±0,23           | 24,92 ±12,13 | 0,9±0,34        |  |
| <b>Б2**</b><br>n=13   | 0,51±0,32                   | 70,3±8,5  | 0,23±0,13         | 32,92±8,73 | 0,29±0,24         | 39,2±9,56 | 0,14±0,13           | 20,23±8,12   | 1,16±0,56       |  |
| <b>Б3***</b><br>n=12  | 0,64±0,27                   | 67,7±9,5  | 0,32±0,17         | 32,42±6,68 | 0,36±0,12         | 38,9±7,88 | 0,2±0,1             | 21,75±9,1    | 1,02±0,53       |  |
| <b>Б4****</b><br>n=12 | 0,65±0,33                   | 67,8±11,3 | 0,34±0,2          | 35,42±9,73 | 0,34±0,17         | 38,7±12,7 | 0,19±0,15           | 20,73±9,42   | 1,07±0,52       |  |
| p                     | 0,017                       | 0,6706    | 0,006             | 0,7185     | 0,011             | 0,64      | 0,0352              | 0,265        | 0,75            |  |

Примечание: \* – 1 этап исследования (до операции) \*\* – 2 этап (3 сутки п/о), \*\*\* – 3 этап (7–10 сутки п/о), \*\*\*\* – 4 этап (3 месяца п/о).

сохранялся на постоянном уровне процент исследуемых популяций лимфоцитов ( $p > 0,05$ ).

В таблице 4 приведены результаты сравнительного анализа популяционного состава лимфоцитов периферической крови у больных исследуемых групп в динамике.

В проведенном нами исследовании было установлено, что в раннем послеоперационном периоде абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов и их отдельных популяций не отличается у больных исследуемых групп на соответствующих этапах наблюдения. Однако, установлено статистически значимое различие абсолютного количества НК клеток при сравнении групп  $B_4 / V_4$  на 4-м этапе исследования через 3 месяца после хирургического лечения. Так, наибольшее количество НК клеток наблюдали в группе В ( $0,25 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$  против  $0,19 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$ ) в группе Б, ( $p = 0,0003$ ).

Анализ изменений функциональной активности Т-лимфоцитов на всех этапах исследования не выявил статистически значимой разницы уровня ФГА-индуцированной пролиферации клеток в группах Б ( $p = 0,23269$ ) и В ( $p = 0,26582$ ) (см. табл. 5). В целом, активность Т-лимфоцитов на ФГА в течение 3-х и 7–10-й суток во

всех исследуемых группах отвечала такой до лечения. Существенных изменений со стороны активности Т-лимфоцитов в ответ на анти-CD3 у больных групп Б и В в ранний послеоперационный период не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При сравнении активности Т-лимфоцитов групп Б и В установлено отсутствие статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) на всех эта-

**Таблица 5. Динамика изменений активности Т-лимфоцитов в группах**

| Этапы исследования | РБТЛ с ФГА % | РБТЛ с анти CD3 % |
|--------------------|--------------|-------------------|
| <b>B1</b><br>n=10  | 35,05±19,38  | 32,72±16,67       |
| <b>B2</b><br>n=9   | 36,17±16,5   | 30,75±21,58       |
| <b>B3</b><br>n=9   | 19,11±19,16  | 22,44±19,8        |
| <b>B4</b><br>n=9   | 35,28±21,05  | 39,56±22,64       |
| p*                 | 0,23269      | 0,55422           |
| <b>V1</b><br>n=8   | 37±26,5      | 40,6±23,9         |
| <b>V2</b><br>n=8   | 26,3±11,5    | 27±22,4           |
| <b>V3</b><br>n=5   | 25,7±11,4    | 22,6±18,8         |
| <b>V4</b><br>n=8   | 30,9±24,9    | 17,8±24,2         |
| p*                 | 0,26582      | 0,25066           |

\* – Friedman ANOVA.

**Таблица 3. Динамика изменений популяционного состава лимфоцитов крови у больных РПК группы В (контрольная)**

| Этапы исследования   | Иммунологические показатели |             |                        |            |                        |             |  |              |             |  |
|----------------------|-----------------------------|-------------|------------------------|------------|------------------------|-------------|--|--------------|-------------|--|
|                      | CD3 <sup>+</sup>            |             | CD4 <sup>+</sup>       |            | CD8 <sup>+</sup>       |             | CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> |              | CD4/<br>CD8 |  |
|                      | $\times 10^9/\text{л}$      | %           | $\times 10^9/\text{л}$ | %          | $\times 10^9/\text{л}$ | %           | $\times 10^9/\text{л}$                               | %            |             |  |
| <b>V1*</b><br>n=19   | 0,83±0,43                   | 68±10,92    | 0,4±0,23               | 33±8,69    | 0,5±0,27               | 40,63 ±8,04 | 0,29±0,15  | 24,47 ±10,17 | 0,99 ±0,38  |  |
| <b>V2**</b><br>n=19  | 0,56±0,29                   | 68,74±9,01  | 0,3±0,19               | 34±8,84    | 0,32±0,16              | 39,58±9,22  | 0,16±0,09  | 20,58±7,03   | 1,02±0,44   |  |
| <b>V3***</b><br>n=14 | 0,8±0,38                    | 70,57± 7,78 | 0,41±0,22              | 36,64±8,98 | 0,42±0,21              | 37,57±8,79  | 0,2±0,07   | 19,5±5,57    | 0,95±0,37   |  |
| <b>V4****</b><br>n=8 | 1,04±0,55                   | 73,75±7,27  | 0,46±0,28              | 33,38±13,2 | 0,58±0,4               | 40±8,23     | 0,25±0,27  | 18,88±12,31  | 1,02±0,59   |  |
| p                    | 0,0293                      | 0,3570      | 0,1357                 | 0,7285     | 0,1525                 | 0,4163      | 0,0359   | 0,2898       | 0,5433      |  |

Примечание: \* – 1 этап исследования (до операции) \*\* – 2 этап (3 суток п/о), \*\*\* – 3 этап (7–10 суток п/о), \*\*\*\* – 4 этап (3 месяца п/о).

**Таблица 4. Сравнительный анализ популяционного состава лимфоцитов в группах на этапах исследования**

| Этапы исследования | Иммунологические показатели |        |                        |        |                        |        |  |        |             |  |
|--------------------|-----------------------------|--------|------------------------|--------|------------------------|--------|--|--------|-------------|--|
|                    | CD3 <sup>+</sup>            |        | CD4 <sup>+</sup>       |        | CD8 <sup>+</sup>       |        | CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> |        | CD4/<br>CD8 |  |
|                    | $\times 10^9/\text{л}$      | %      | $\times 10^9/\text{л}$ | %      | $\times 10^9/\text{л}$ | %      | $\times 10^9/\text{л}$                               | %      |             |  |
| p*                 |                             |        |                        |        |                        |        |  |        |             |  |
| <b>B1/V1</b>       | 0,9698                      | 0,9698 | 0,6773                 | 0,6773 | 0,7052                 | 0,4715 | 0,6773   | 0,8205 | 0,5961      |  |
| <b>B2/V2</b>       | 0,4348                      | 0,8205 | 0,404                  | 0,7622 | 0,2701                 | 1      | 0,2701   | 0,9989 | 0,4715      |  |
| <b>B3/V3</b>       | 0,2739                      | 0,2739 | 0,4025                 | 0,1759 | 0,3743                 | 0,7045 | 0,6307   | 0,3743 | 0,6307      |  |
| <b>B4/V4</b>       | 0,1812                      | 0,1813 | 0,3837                 | 0,792  | 0,2082                 | 0,7344 | 0,0003   | 0,5998 | 0,4597      |  |

\* – U мекст Mann-Whitney.



пах раннего послеоперационного периода (табл. 6). Существенных изменений со стороны ФГА-индуцированной активности Т-лимфоцитов у больных групп Б и В в позднем послеоперационном периоде не выявлено. Однако проведение сравнительного анализа активности Т-лимфоцитов в ответ на анти-CD3 выявило статистически значимую разницу на 4-м этапе исследования между группами (Б4/В4 :  $39,56 \pm 22,64$  /  $17,8 \pm 24,2$ , соответственно,  $p = 0,0498$ ) в позднем послеоперационном периоде (табл. 6).

**Таблица 6. Сравнительный анализ активности Т-лимфоцитов в группах**

| Этапы исследования | РБТЛ с ФГА % | РБТЛ с анти CD3 % |
|--------------------|--------------|-------------------|
| Б1/В1<br>p*        | 0,8967       | 0,4234            |
| Б2/В2<br>p*        | 0,2358       | 0,7618            |
| Б3/В3<br>p*        | 0,1898       | 0,8981            |
| Б4/В4<br>p*        | 0,9546       | 0,0498            |

\* – U-критерий Манна-Уитни

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стимуляция нейроэндокринной и симпатической нервной систем вследствие хирургической травмы сопровождается высвобождением гормонов (АКТГ, кортизол), которые вместе с провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (интерлейкины) имеют синергическое супрессивное влияние на иммунокомпетентные клетки: макрофаги, Т-лимфоциты, натуральные киллеры (НК), что сопровождается уменьшением количества в популяциях лимфоцитов, снижением их активности, влияет, таким образом, на иммунный ответ и вызывать состояние иммунодепрессии [12, 13]. По данным исследований, ингаляционные анестетики, тиопентал натрия и опиоиды подавляют активность НК клеток и Т-лимфоцитов и способствуют пролиферации и ангиогенезу раковых клеток, тогда как пропофол, НПВП и местные анестетики (лидокаин, ропивакаин) сохраняют активность НК клеток и тормозят развитие ангиогенеза в опухолевых клетках рака молочной железы и колоректального рака [13, 14, 15]. В исследованиях показано, что региональная анестезия сохраняет активность Т-лимфоцитов и уменьшает нейроэндокринный ответ с помощью ослабления афферентной стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы [13, 14, 16].

Наше исследование показало, что статистически достоверное снижение НК клеток в абсолютном количестве, но не в процентном отношении в раннем и отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах не зависело от метода периоперационного обезболивания и, возможно, в большей степени зависит от интенсивности хирургического стресса на эту группу лимфоцитов у пациентов оперированных по поводу РПК. Использование ЭА в сочетании с парентеральным нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) декскетопрофеном и парацетамолом с контролируемой пациентом анальгезией фентанилом для послеоперационного обезболивания в группе Б имело длительный положительный эффект на иммунную систему в отдаленном послеоперационном периоде и сопровождалось восстановлением активности Т-лимфоцитов на 3-й месяц после операции со статистически значимой разницей в сравнении с группой В (контрольной), где применяли опиоидный анальгетик омнопон для послеоперационного обезболивания ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Применение ЭА смесью ропивакаина с фентанилом и адреналином в сочетании с парентеральным НПВП декскетопрофеном и парацетамолом обладает меньшим иммунодепрессивным эффектом на иммунную систему в сравнении с опиоидным анальгетиком омнопон.
2. Мультимодальная анальгезия с ЭА в сочетании с парентеральным НПВП декскетопрофеном и парацетамолом более предпочтительна для послеоперационного обезболивания онкологических пациентов при хирургическом лечении РПК в сравнении с опиоидным анальгетиком омнопон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Cancer Research Fund International. American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer. - <https://www.wcrf.org>
2. Національний канцерреєстр, Структура захворюваності та смертності. – 2016. – № 19.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, колоректальний рак. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, 12.07.2016 № 703.
4. Wichmann M.W.<sup>1</sup>, Meyer G., Adam M., Huchten-Vollmar W., Angele M.K., Schalhorn A., Wilkowski R., Meller C., Schildberg F.W. Detrimental immunologic effects of preoperative chemoradiotherapy in advanced rectal cancer // Dis Colon Rectum. 2003 Jul; 46(7): 875-87.
5. Bernabü D.G., Tamae A.C., Biasoli E.R., Oliveira S.H. Stress hormones increase cell proliferation and regulates

- interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells // Brain Behav Immun. 2011, 25: 574–583. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.012. [PubMed] [Cross Ref].*
6. Calcagni E., Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases // *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2006, 1069: 62–76. doi: 10.1196/annals.1351.006. [PubMed][Cross Ref].
  7. Ryungsa Kim. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence // *J Transl Med.* – 2018. – 16. – P. 8.
  8. Chen W.K., Miao C.H. (2013) The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies // *PLoS.* – One 8(2): e56540.
  9. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement // *Brain Behav Immun.* – 2013, 30(Suppl): 32–40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006. [PMC freearticle] [PubMed] [Coss Ref]
  10. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека / Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин, А. В. Симонова [и др.]: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – 53 с.
  11. Гриневич Ю.А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменец. – Київ: Здоров'я, 1986. – 158 с.
  12. Kennedy B.C., Hall G.M. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? // *Acta Anaesthesiol Belg.* – 1999. – 50. – P. 205–9.
  13. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle // *Cancer Metastasis Rev.* – 2017. – 36. P. 159–177. doi: 10.1007/s10555-016-9647-8. [PubMed] [Cross Ref]
  14. Gottschalk A., Sharma S., Ford J., Durieux M.E., Tiourine M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery // *Anesth Analg.* – 2010. – 110. P. 1636–1643. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6. [PubMed] [Cross Ref].
  15. Horowitz M., Neeman E., Sharon E., Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2015. – 12. – P. 213–226. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.224. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
  16. G. L. Snyder, S. Greenberg. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence // *BJA: British Journal of Anaesthesia.* – 2010. – Vol. 105(2, 1). - P. 106–115. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq164>.

**Горкавий Є.О., Лісний І.І.**

### ВПЛИВ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ НА ПОПУЛЯЦІЇ І АКТИВНІСТЬ Т-ЛІМФОЦИТІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

*Національний інститут раку, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, Київ*

**Мета дослідження.** Вивчення впливу різних методів періопераційного знеболювання на деякі показники імунної системи та імуносупресії через кількісні і якісні зміни в популяціях лімфоцитів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 60 пацієнтів оперованих з приводу раку прямої кишки. Дослідження проводили в 4 етапи: на першому етапі визначали кількість в популяціях лімфоцитів і активність Т-лімфоцитів до операції, другий етап - 3-я доба після операції, третій етап – 7–10 добу після операції, четвертий етап – 3 місяць після операції. Другий і третій етапи позначили раннім п/о періодом, четвертий етап - віддалений п/о періодом. Проведено порівняльний аналіз кількісних змін в популяціях лімфоцитів і активність Т-лімфоцитів в двох групах пацієнтів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді в залежності від методу періопераційного знеболювання.

**Результати.** В результаті дослідження встановлено, що в групі пацієнтів оперованих з епідуральною аналгезією і парентеральним нестероїдним протизапальним препаратом декскетпрофен з парацетамолом для періопераційного знеболювання в поєднанні з контрольованою пацієнтом аналгезією фентанілом, мало тривалий позитивний вплив на імунну систему у віддаленому післяопераційному періоді і супроводжувалося відновленням активності Т-лімфоцитів на 3 місяць після операції до рівня перед операцією зі статистично значущою різницею в порівнянні з групою пацієнтів, де застосовували опіоїдний анальгетик омнопон для післяопераційного знеболювання ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Застосування епідуральної аналгезії з парентеральним декскетпрофеном і парацетамолом в поєднанні з контрольованою пацієнтом аналгезією має менший імуносупресивний ефект на імунну систему в порівнянні з парентеральним опіоїдним анальгетиком омнопон для післяопераційного знеболювання. Використання мультимодального знеболення з епідуральною аналгезією більш обґрунтовано у онкохірургічних пацієнтів в порівнянні з парентеральним опіоїдним анальгетиком для післяопераційного знеболювання при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

**Ключові слова:** рак прямої кишки; епідуральна аналгезія; опіоїдний анальгетик; активність Т-лімфоцитів.

**Gorkavyy Y.O., Lisny I.I.**

### EFFECTS OF PERIOPERATIVE ANESTHESIA ON POPULATIONS AND ACTIVITY OF T- LYMPHOCYTES IN SURGERY COLORECTAL CANCER

*National Cancer Institute, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kyiv*

**Summary.** The purpose of the study is to study the effect of various methods of perioperative analgesia on some indicators of the immune system and immunosuppression through quantitative and qualitative changes in lymphocyte populations in the surgical treatment of colorectal cancer.

**Materials and methods.** The study included 60 patients operated for colorectal cancer. A comparative analysis of quantitative changes in lymphocyte populations and T-lymphocyte activity in two groups of patients during the surgical treatment of colorectal cancer in the early and late postoperative period, depending on the method of perioperative anesthesia. Results. The study found that in the group of patients operated with epidural analgesia and parenteral nonsteroidal anti-

inflammatory drug with paracetamol for perioperative analgesia in combination with patient-controlled analgesia had a long-lasting positive effect on the immune system in the late postoperative period and was accompanied by the restoration of T-lymphocyte activity for 3 months after the operation to the level before the operation with a statistically significant difference in comparison with the group of where an opioid analgesic omnopon was used for postoperative analgesia ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The use of epidural analgesia with parenteral dexketoprofen and paracetamol in combination with patient-controlled analgesia has a lower immunosuppressive effect on the immune system in comparison with parenteral opioid analgesic omnopon for postoperative analgesia. The use of multimodal analgesia with epidural analgesia is more preferable in oncological patients as compared with parenteral opioid analgesic for postoperative analgesia in the surgical treatment of colorectal cancer.

**Key words:** rectal cancer; epidural analgesia; opioid analgesic; T-lymphocyte activity.