



## Імунна відповідь при використанні раннього парентерального харчування та епідуральної анестезії/аналгезії в структурі періопераційної інтенсивної терапії у хворих на рак сечового міхура в запущеній стадії

Лісний І. І.<sup>1</sup>, Храновська Н. М.<sup>2</sup>, Катриченко М. О.<sup>1</sup>, Скачкова О. В.<sup>2</sup>, Закальська Х. А.<sup>1</sup>, Ушаков С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Науково-дослідне відділення анестезіології та ІТ Національного інституту раку, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Науково-дослідна лабораторія експериментальної онкології Національного інституту раку, м. Київ, Україна

**Резюме.** Тенденція до зростання рівня захворюваності на рак, що спостерігається як в Україні, так і у світі, і, відповідно, збільшення складності й тривалості оперативних втручань спонукають до пошуку нових і вдосконалення вже існуючих тактик періопераційної допомоги в онкохірургії. Метою нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку між вибором анестезіологічного забезпечення, нутритивним статусом хворих на місцевий поширений метастатичний рак сечового міхура та змінами деяких імунологічних показників у ранньому післяопераційному періоді. **Матеріали, методи та результати.** Проспективне дослідження було проведено на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ). Дослідженням було охоплено 46 пацієнтів, прооперованих під загальним інгаляційним наркозом севофлураном у поєднанні з внутрішньовенним фентанілом (у дозі 2–3 мкг/кг), розподілених на дві групи. Пацієнтам 1-ї групи виконували також епідуральну аналгезію, а в ранньому післяопераційному періоді (з першої доби) призначали парентеральне харчування трикомпонентною сумішшю (білки, вуглеводи, жирові емульсії) в перерахунок 25 ккал/кг маси тіла на добу. Було досліджено популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові на підставі визначення фенотипічних характеристик лімфоцитів, яке включало визначення експресії маркерів клітинної приналежності: CD3+, CD20+, CD3+4+, CD3+8+, CD3–16+56+, HLA-DR+.

У результаті проведеного дослідження показано, що у хворих на рак сечового міхура (PCM) застосування епідуральної анестезії й аналгезії та раннього парентерального харчування сприяє збереженню кількості основних ефекторів клітинно-опосередкованої імунної відповіді, а саме: НК-лімфоцитів та ЦТЛ. Беручи до уваги те, що саме клітинна ланка імунної системи відіграє основну роль в реалізації протипухлинної імунної відповіді, забезпечуючи загальну протипухлинну резистентність організму, видається перспективним використання епідурального блоку в оперованих, хворих на запущений рак сечового міхура.

**Висновки.** Використання епідурального блоку в поєднанні з загальною анестезією при проведенні радикальної цистектомії та ранній початок парентерального харчування сприяє меншому навантаженню на імунний стан хворого, зменшенню ускладнень у післяопераційному періоді, ранньому збереженню нутритивного стану та зменшенню тривалості лікування хворих на PCM у запущеній стадії.

**Ключові слова:** імунна відповідь, епідуральна анестезія, аналгезія, рак

Актуальність проблеми підвищення ефективності лікування хворих на рак сечового міхура (PCM) зумовлена значним зростанням рівня захворюваності, що складає в Україні 11,9 осіб на 100 тис. населення, а смертності — 5,1 осіб на 100 тис. У структурі онкологічних захворювань за нозологічними формами злоякісних новоутворень PCM займає сьоме місце серед чоловіків і 15-те — серед жіночого населення [1].

Хірургічне видалення пухлини є основною стратегією при лікуванні PCM. Однак післяопераційне метастазування пухлини істотно може змінювати прогноз PCM. Рецидивування і метастазування може залежати не тільки від гістологічного типу пухлини та клінічної стадії захворювання, але також і від функції імунної системи хворого [3]. Отже, захист імунітету у кожного хворого під час періоперативного періоду може бути вирішальним для поліпшення результатів лікування хворих на PCM. Було припущено, що хірургічна операція і пов'язана з нею запальна реакція пригнічують імунний захист [20], викликають хірургічний стрес, який може активувати симпатичну нервову систему (СНС) зі стимуляцією нейроендокринної відповіді [21] (викиду катехоламінів і кортизолу), які гальмують прозапальну реакцію Т-клітин [22]. Т-клітини відіграють важливу роль у протипухлинному імунітеті. Антигенспецифічні цитотоксичні CD8+ -клітини дуже важливі для контролю пухлинного росту. Також в останні десять років значно посилюється наше розуміння важливості CD4+ Т-клітин в архітектоніці імунних реакцій [23, 24]. CD4+ Т-клітини також відіграють важливу роль у модуляції імунної реакції на пухлинні клітини [25].

У хворих на рак сечового міхура в запущеній стадії, крім основного захворювання, лікарі виявляють значну супутню патологію з боку серцево-судинної, дихальної та часто ендокринної систем. Унаслідок запущеності захворювання у цієї категорії хворих спостерігається також порушення нутритивного статусу, що диктує особливі вимоги до вибору періопераційного ведення. На жаль, саме питання періопераційного ведення хворих на пізніх стадіях PCM залишаються найменш розробленими в онкології. Зокрема, це стосується і нутритивного статусу, оскільки такі пацієнти, як відомо, схильні до ризику нутритивної недостатності, викликаній злоякісним новоутворенням. Єдиний протокол та рекомендації щодо нутритивної підтримки при оперативних втручаннях із приводу PCM сьогодні відсутні [3].

Відомо, що одним із важливих зворотних факторів ризику в онкохірургії є порушення нутритивного статусу, що призводить до появи післяопераційних інфекцій та повільнішого загоєння післяопераційних ран [2]. Імунологічні наслідки нутритивної недостатності є значними, але можуть бути скориговані при адекватному періопераційному веденні хворих.

Тенденція до зростання кількості хворих на PCM і необхідність проведення їм радикальної цистектомії, особливо в випадках пацієнтів із запущеною стадією хвороби, ускладненою значною супутньою патологією, вимагає розробки та вдосконалення відповідних методів періопераційного знеболення на фоні мультимодальної анестезії

та аналгезії з періопераційною корекцією нутритивної недостатності з урахуванням впливу методів знеболення на імуннологічний статус хворого.

Метою нашого дослідження було: вивчити вплив анестезіологічного забезпечення та нутритивного статусу хворих із місцевим поширеним метастатичним PCM на деякі показники імунної системи в ранньому післяопераційному періоді.

## Матеріали і методи дослідження

Проведено проспективне дослідження у 46 хворих на PCM T<sub>3-4</sub>-N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> стадії із фізичним статусом, що відповідає II–III шкалі ASA, яким проведено хірургічне втручання в Національному інституті раку, табл. 1.

**Таблиця 1.** Розподіл хворих за обсягом хірургічного втручання

Обсяг оперативного втручання	Гр. 1 (n = 26)	Гр. 2 (n = 20)
Радикальна цистектомія, деривація сечі за Брикером	16	13
Радикальна цистектомія з ілеонеоцистопластиком	6	4
Радикальна цистектомія, уретерокутанеостомія	4	3

У Гр. 1 (n = 26) були включені хворі, прооперовані під загальним інгальційним наркозом севофлураном у поєднанні з внутрішньовенним фентанілом (у дозі 2–3 мкг/кг) та подовженою епідуральною анестезією з місцевим анестетиком — ропівакаїном 0,2 %. Передопераційна премедикація: декскетпрофен 50 мг в/м за 12 год і сибазон 10 мг в/м за 1 год до операції. Післяопераційне знеболення: подовжена епідуральна аналгезія ропівакаїном 0,2 % 6–8 мл/год, декскетпрофен (Дексалгін, БерлінХемі) 50 мг в/в 3 рази на добу, парацетамол (Інфулган, ЮріяФарм) 1 г в/в 3 рази на добу. При недостатньому знеболенні додатково вводили омнопон 2 % — 1 мл в/м. Усім хворим із цієї групи в ранньому післяопераційному періоді (ввечері через 10–12 годин після операції) призначали парентеральне харчування трикомпонентною сумішшю (білки, вуглеводи, жирова емульсія) з розрахунку 25 ккал/кг маси тіла на добу.

Хворі Гр. 2 (n = 20) були прооперовані під загальним інгальційним наркозом (севофлуран) у поєднанні з внутрішньовенним фентанілом (у дозі 2–3 мкг/кг). Передопераційна премедикація: декскетпрофен (дексалгін, БерлінХемі) 50 мг в/м за 12 год і сибазон 10 мг в/м за 1 год до операції. Післяопераційне знеболення: омнопон 2 % — 1 мл 3 рази на добу, декскетпрофен (дексалгін, БерлінХемі) 50 мг в/м — 3 рази на добу, парацетамол (інфулган, ЮріяФарм) 1 г в/в 3 рази на добу. Парентеральне харчування хворі з гр. 2 не отримували.

Оцінку показників гемодинаміки — ЧСС, Ат<sub>сер</sub> — проводили інтраопераційно кожні 10 хвилин, маркер стрес-реакції (рівень глюкози в крові) визначали перед опера-

цією, через 1 та 3 доби після операції; загальні показники периферичної крові контролювали безпосередньо перед операцією та через 1 і 3 доби після операції. Також проводили оцінку нутритивної недостатності (індекс маси тіла, ІМТ). Оцінювали також об'єм крововтрати, інфузії під час оперативного втручання.

Для оцінки деяких показників імунного статусу досліджували популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові на підставі визначення фенотипічних характеристик лімфоцитів, яке включало визначення експресії маркерів клітинної приналежності: CD3+ (Т-лімфоцити), CD20+ (В-лімфоцити), CD3+4+ (Т-хелпери, T<sub>H</sub>), CD3+8+ (ЦТЛ), CD3–16+56+ (НК, натуральні кілери), HLA-DR+ (активовані лімфоцити). Аналіз проводили за допомогою методу прямої імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл до відповідних поверхневих маркерів (анти-CD3 (PC5), анти-CD4 (FITC), анти-CD8 (PE), анти-CD16+56+ (PE), HLA-DR+ (PE) “BectonCoulter”, США).

Як ізотипічний контроль використовували моноклональні антитіла, специфічні до IgG1/IgG2 (FITC). При цитометричному дослідженні контрольну пробу використовували для виділення негативного по флуоресценції лімфоцитарного “гейта”. У цитометричні пробірки вносили по 20 мкл відповідних антитіл і по 100 мкл гепаринізованої крові (при кількості лейкоцитів у крові  $2,0 \times 10^6$ – $9,4 \times 10^6$  кл/мл). Зразки перемішували й інкубували в темряві протягом 30 хв при температурі 20–25 °С. Для лізису еритроцитів у кожну пробірку додавали 2 мл лізуючого розчину, перемішували й інкубували в темряві протягом 10 хв при температурі 20–25 °С. Лейкоцити осаджували центрифугуванням при 1000 об/хв протягом 10 хв. Осад клітин відмивали у 2 мл ЗФР шляхом центрифугування при 1000 об/хв протягом 10 хв. Потім до осаду додавали 400 мкл ЗФР і проводили аналіз зразків на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur (“BectonDickinson”, США) за допомогою програми CellQuest-PRO (“BectonDickinson”, США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення “STATISTICA 8.0” (StatSoft Ink., 2008). Оцінку розподілу неперервних даних у групах проводили шляхом побудови діаграм розподілу, а також за критерієм Колмогорова – Смирнова. Враховуючи, що розподіл у групах був аномальним, порівняння між групами проводили, використовуючи непараметричні методи оцінки даних. Описова статистика включала вирахування середньої величини зі стандартною похибкою 95 % ДІ, стандартного відхилення, медіани та квадратичного розмаху (діапазон між 25 і 75 процен-

тилем). Порівняння між групами кількісних показників проводили з використанням критерію Манна – Уїтні, якісних – двостороннього критерію Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при ймовірності похибки 1-го роду менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

## Результати дослідження

У групу 1 (Гр. 1) включено 26 хворих, з яких 19 чоловіків (73 %) і 7 жінок (27 %). Середній вік хворих склав  $66 \pm 11$  років. Майже у всіх пацієнтів спостерігали супутню патологію: ішемічну хворобу серця (ІХС) та гіпертонічну хворобу II ст. (ГХ) виявлено у 18 (78,2 %), цукровий діабет – у 9 (39 %), варикозну хворобу нижніх кінцівок – у 5 (21 %) та обструктивні захворювання легень – у 5 (21 %) хворих. 12 осіб (46 %) мали в анамнезі два або три супутні захворювання. При оцінці нутритивного статусу встановлено, що індекс маси тіла (ІМТ) становив у середньому  $31,1 \pm 8$  кг/м<sup>2</sup>, що вказує на помірне ожиріння. Зокрема, ІМТ з показниками 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння I ступеня) виявлено у 8 хворих (30 %), а в 4 хворих (15 %) спостерігали ожиріння другого ступеня (ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>). Лише у 55 % хворих ІМТ був у нормі.

У Гр. 2 включено 20 хворих, із яких 16 чоловіків (80 %), жінок 4 (20 %). Середній вік хворих склав  $62 \pm 8$  років. Серед супутньої патології ІХС та ГХ II ст. виявлені у 15 (75 %), цукровий діабет – у 5 (20 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок у 5 (20 %) та обструктивні захворювання легень – у 6 (30 %) хворих. В 11 пацієнтів (55 %) спостерігали наявність двох або трьох супутніх захворювань. При оцінці нутритивного статусу встановлено, що індекс маси тіла (ІМТ) становив у середньому  $30,2 \pm 7$  кг/м<sup>2</sup>, що вказує на помірне ожиріння. Ожиріння I ступеня (ІМТ з показниками 30–34,99 кг/м<sup>2</sup>) виявлено у 5 хворих (25 %), 4 пацієнти (20 %) мали ожиріння другого ступеня (ІМТ 35–39,99 кг/м<sup>2</sup>).

Тривалість оперативного втручання не відрізнялася між двома групами та склала в Гр. 1 –  $173 \pm 47$  хв, а в Гр. 2 –  $151 \pm 36$  хв,  $p = 0,5800$ , табл. 1.

Дози м'язових релаксантів, фентанілу, інфузійних розчинів та інші показники представлені в таблиці 2.

При аналізі рівня глікемії в пацієнтів із Гр. 1 було встановлено, що передопераційний рівень глюкози крові склав  $5,5 \pm 0,6$  ммоль/л, через добу після операції –  $5,8 \pm 0,9$  ммоль/л, ( $p = 0,3201$ ), а через три доби –  $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л, ( $p = 0,4347$ ), Wilcoxon Test, рис. 1.

У Гр. 2 передопераційний рівень глюкози крові склав  $5,6 \pm 0,5$  ммоль/л, через добу після опера-

Таблиця 2. Деякі показники інтраопераційного ведення хворих

	Тривалість хір. втручання, хв	Атракуріум мг	Фентаніл, мл	Сольові розчини, мл	Еритроцитарна маса	Св. заморож плазма	Діурез, мл	Крововтрата, мл
Гр. 1	$173 \pm 47$	$92 \pm 35$	$7,2 \pm 2$	$2053 \pm 835$	32/5	32/21	$462 \pm 222$	$395 \pm 162$
Гр. 2	$151 \pm 36$	$85 \pm 24$	$7,5 \pm 1,5$	$1645 \pm 482$	11/4	11/6	$538 \pm 280$	$490 \pm 165$
p	0,5800	0,8695	0,6309	0,2403	0,2274	0,4916	0,3708	0,1168

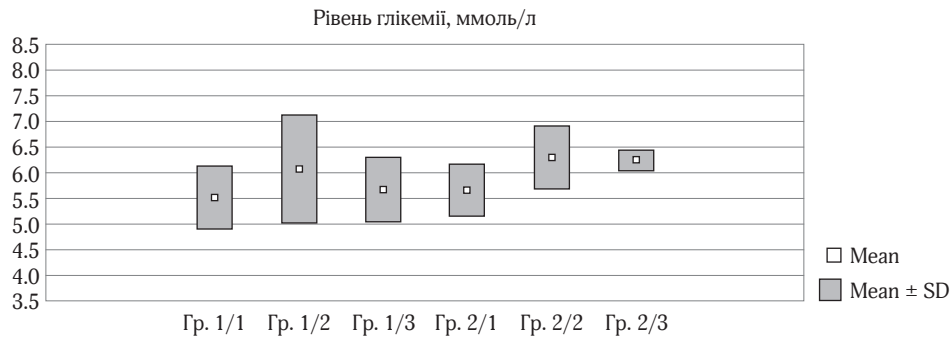


Рис. 1. Рівень глікемії у пацієнтів Гр. 1 та Гр. 2 у періопераційному періоді: 1 – перед операцією, 2 – через добу після операції, 3 – через 3 доби після операції

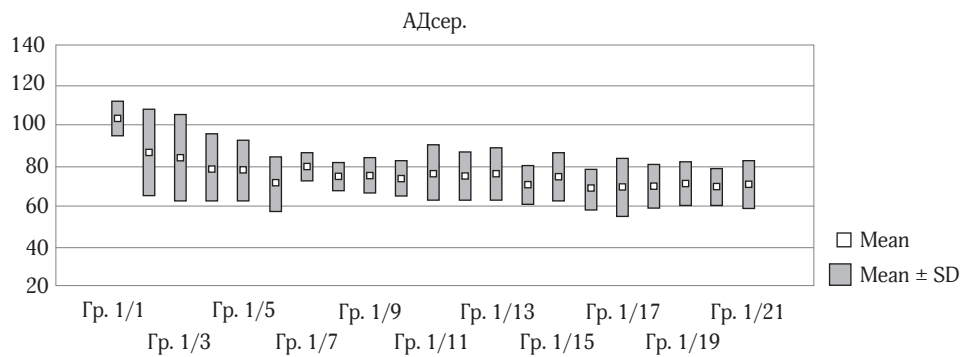


Рис. 2. Динаміка змін АДсер у хворих Гр. 1 під час анестезії

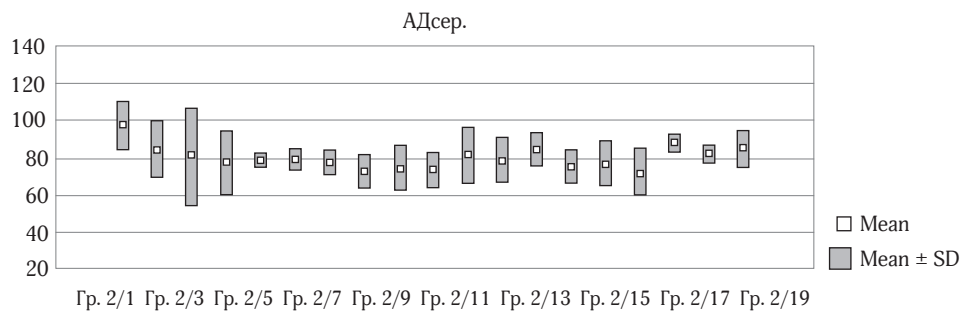


Рис. 3. Динаміка змін АДсер у хворих Гр. 2 під час анестезії

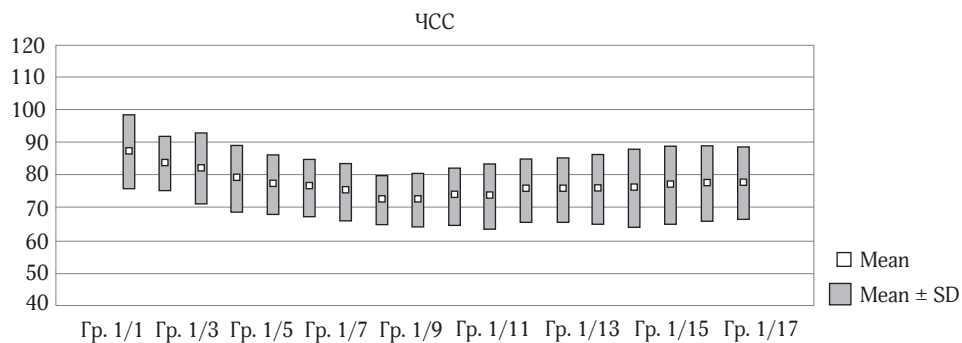


Рис. 4. Динаміка змін ЧСС у хворих Гр. 1 під час анестезії

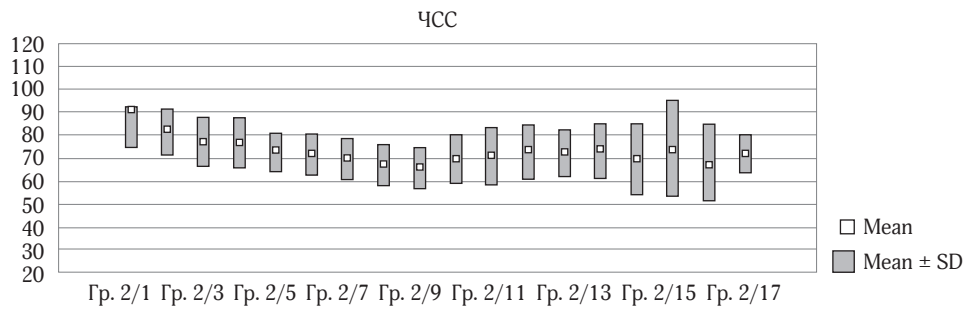


Рис. 5. Динаміка змін ЧСС у хворих Гр. 2 під час анестезії

ції –  $6,3 \pm 0,6$  ммоль/л, а через три –  $6,3 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p = 0,0086$ ), рис. 1.

Аналіз показників середнього артеріального тиску (АТсер) показав, що при використанні мультимодальної анестезії/аналгезії у хворих із Гр. 1 АТ помірно знижувався і був стабільним упродовж всієї операції та суттєво не відрізнявся від хворих із Гр. 2, в яких також спостерігався стабільний рівень АТ, рис. 2, 3. Незначні коливання АТ під час оперативного втручання не потребували використання симпатоміметиків у групах дослідження, (рис. 4).

При використанні епідурального блоку як компоненту анестезії в Гр. 1 (рис. 5) було відзначено помірне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), яке починалося через 20 хвилин після введення місцевого анестетику і зберігалось впродовж анестезії, що не потребувало введення атропіну.

При порівнянні змін ЧСС, які відзначалися у хворих Гр. 2, не виявлено статистично значущих відмінностей на етапах анестезіологічного забезпечення порівняно з Гр. 1.

При дослідженні рівня альбуміну в плазмі хворих із Гр. 1 встановлено, що цей показник мав тенденцію до зниження з  $27,8 \pm 2,0$  г/л до  $26 \pm 1,6$  г/л через 3 доби після операції ( $p = 0,004$ ), порівняно з показниками перед операцією. Рівень альбуміну перед операцією у хворих із Гр. 2 склав  $28,8 \pm 2,1$  г/л, через 2 доби після операції він знизився до  $27,3 \pm 2,3$  г/л, а на третю добу становив  $25 \pm 1,5$  г/л,  $p = 0,0118$ .

Виявлене зменшення рівня альбуміну в плазмі не перевищувало нижніх меж норми для цього показника. Незважаючи на те, що рівень альбуміну знижувався в обох групах, ступінь зниження все ж був вищим у Гр. 2.

Вміст лейкоцитів у хворих із Гр. 1 значно підвищився: з  $8,12 \pm 2,2 \times 10^9$ /л перед операцією до  $11,8 \pm 2,8 \times 10^9$ /л та  $10,9 \pm 2,4 \times 10^9$ /л через 1 та 3 доби після операції,  $p = 0,0006$  та  $p = 0,002$ , відповідно. У 14 хворих (54 %) відзначалось підвищення температури тіла до  $37,4$  °С. Вказане підвищення температури тіла до  $37,4$  °С збігалось з рентгенологічним виявленням нижньочасткової пневмонії у 6 хворих (23 %) в післяопераційному періоді. У жодного хворого не спостерігали розвитку інфекційних ускладнень післяопераційної рани, а також перитоніту. Середнє перебування хворих у стаціонарі склало  $7 \pm 3$  діб.

У Гр. 2 на третю добу після оперативного втручання у 13 хворих спостерігалось підвищення температури до  $37,5$  °С. При рентгенологічному обстеженні у 6 з них (30 %) діагностовано пневмонію, що вимагало додаткового призначення антибактеріальної терапії.

Вміст лейкоцитів у пацієнтів із Гр. 2 значно підвищився: з  $8,1 \pm 2,5 \times 10^9$ /л перед операцією до  $12,6 \pm 3,5 \times 10^9$ /л та  $11,8 \pm 2,4 \times 10^9$ /л через одну і три доби після хірургічного втручання,  $p = 0,0158$  та  $p = 0,0156$ , відповідно. У жодного хворого не спостерігали розвитку інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани, а також перитоніту. Середнє перебування хворих у стаціонарі склало  $8 \pm 3$  діб.

Кількість CD20 лімфоцитів у Гр. 1 підвищилась на 16,3 і 12 % через 1 і 3 доби після операції, тоді як в Гр. 2 статистично значимо зросли на 42,5 і 36,2 %, відповідно. CD3-лімфоцити мали незначну тенденцію до зростання через добу після операції на 2,8 % і майже без змін залишалися на 3-тю добу після операції. У Гр. 2 кількість CD3-лімфоцитів статистично незначуще знизилась на 1 і 3-тю добу після операції на 4 і 5,8 %, відповідно. Кількість NK-клітин (CD(16+56)+3) в Гр. 1 знизилась на 13,5 і 12,4 % статистично значуще протягом спостережуваного періоду, тоді як в Гр. 2 відзначалось статистично значуще зниження NK-клітин через добу після операції на 21,1 %, із незначним статистично незначущим збільшенням до закінчення 3-х діб спостереження і залишалось зниженим на 14,1 % порівняно з вихідними даними. Вміст CD3+4-лімфоцитів у Гр. 1 та в Гр. 2 статистично не значущий в першу добу після операції та зберігався підвищеним до кінця 3-ї доби після операції, за винятком Гр. 2, де відзначалося зменшення цього показника. Також спостерігалось зменшення CD3+8-лімфоцитів як у першу, так і в третю добу після операції, яке було статистично значуще в Гр. 2. Вміст CD4+8 найбільше знижувався (на 33 %) в Гр. 2 порівняно з Гр. 1, таблиці 3.

При аналізі частоти розвитку нудоти та блювання встановлено, що у 2 хворих із Гр. 1 спостерігалась нудота, яка в 6-х хворих із Гр. 2 пов'язана, очевидно, з використанням вищої дози омнопону для післяопераційного знеболювання.

Таблиця 3. Зміни деяких показників імунної ланки у хворих в періопераційному періоді

Фенотип лімфоцитів, %	Гр. 1			Гр. 2		
	Почат.	1 доба	3 доба	Почат.	1 доба	3 доба
CD3+	60,7 ± 6,4	61,9 ± 7,9** +2,8 %	60,6 ± 6,7** -1 %	61,9 ± 9,1	59,4 ± 6,1** -4 %	58,3 ± 7,5** -5,8 %
CD20+	9,2 ± 5,8	10,7 ± 8,5** +16,3 %	10,3 ± 7,3** +12 %	8,0 ± 5,6	11,4 ± 8,8* +42,5 %	10,9 ± 7,5* +36,2 %
CD3+ (16+56)+	20,1 ± 4,5	18,5 ± 7,5** -13,5 %	17,6 ± 6,8** -12,4 %	19,8 ± 7,6	15,6 ± 5,5* -21,2 %	16,5 ± 7,8** -14,1 %
CD3+4+	34,6 ± 6,8	35,2 ± 8,2** +1,7 %	32,9 ± 6,1** -4,9 %	30,5 ± 10,1	31,1 ± 9,5** +1,9 %	31,1 ± 7,9** +1,9 %
CD3+8+	28,7 ± 5,2	25,3 ± 4,1** -11,8 %	27,6 ± 8,6** -3,8 %	30,6 ± 9,1	26,1 ± 7,0* -17,4 %	26,8 ± 7,2* -12,4 %
CD4+8	2,3 ± 2,0	2,1 ± 1,6** -8,6 %	1,7 ± 1,2** -26 %	2,4 ± 1,5	1,6 ± 1,0** -33 %	1,6 ± 0,7** -33 %
HLA-DR+	43,6 ± 13,3	35,6 ± 11,6* -18,3 %	39,5 ± 13,6** -9,4 %	44 ± 15,3	39,3 ± 13** -10,7 %	41,2 ± 10,7** -6,4 %
CD3+HLA-DR+	17,9 ± 7,1	12,7 ± 4,3* -29 %	15,8 ± 3,9** -11,7 %	21,6 ± 13,1	17 ± 8,9* -21,3 %	17,7 ± 7,1** -18 %

\* –  $p < 0,05$  порівняно з початковими значеннями, \*\* –  $p > 0,05$  порівняно з початковими значеннями

## Обговорення результатів дослідження

Дослідження проведено у відділенні анестезіології та ІТ Національного інституту раку за період 2015–2017 рр. Метою дослідження було вивчити вплив мультимодальної анестезії/аналгезії та раннього початку парентерального харчування на стресову відповідь та імунологічне навантаження у хворих на рак сечового міхура в періопераційному періоді. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що значна частина хворих на РСМ у T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> стадії представлена віковою групою, в якій до 46 % пацієнтів виявлено значну супутню патологію (2–3 захворювання одночасно). Окрім цього, у значної кількості хворих встановлено порушення нутритивного статусу у вигляді ожиріння, що в післяопераційному періоді може призводити до підвищеного розвитку ускладнень.

У нашому дослідженні було виявлено, що загальна анестезія, комбінована з епідуральною анестезією, при ранньому початку парентерального харчування, відіграє важливу роль у програмі швидкого відновлення хворих після хірургічних втручань. Це також може відбуватися за рахунок зменшення хірургічного стресу, порушення нутритивного статусу та попередження змін протипухлинної реакції.

Ранніми дослідженнями було показано, що поєднання загальної анестезії з епідуральною анестезією та аналгезією послабляє хірургічну стрес-реакцію і прискорює післяопераційне відновлення, не впливаючи на безпеку хворого. Крім того, епідуральна анестезія та аналгезія можуть бути пов'язані з поліпшенням загальної виживаності у хворих, оперованих з приводу колоректального раку [4, 5].

На сьогодні не викликає сумніву той факт, що імунна система онкологічних пацієнтів часто скомпрометована супресорним впливом з боку пухлини, що сприяє уникненню злоякісними клітинами імунного нагляду [6]. Разом з тим, хірургічна травма здатна негативно впливати на функцію імунної системи, поглиблюючи стан імуносупресії та збільшуючи тим самим ризик розвитку рецидивів і метастазів. Тому дослідження кількісних змін основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові пацієнтів було нашою наступною задачею. Було досліджено деякі показники імунологічної ланки у хворих з різними підходами періопераційного ведення. Так, було досліджено CD20, CD3, CD4, CD8, CD(16+56)+3-, HLA, HLA+ CD3.

При дослідженні кількісних змін у популяції Т-лімфоцитів нами не було встановлено статистично достовірних відмінностей між групами. Однак у Гр. 2 спостерігалось незначне зменшення їх кількості з 61,9 ± 9,1 % до початку лікування до 58,3 ± 7,5 % на 3-тю добу після операції, що опосередковано може свідчити про деяку недостатність клітинно-ефекторної ланки імунітету.

Встановлено, що статистично значущі відмінності між групами відбувались в основному за рахунок зниження кількості CD8+ Т-лімфоцитів протягом усього періоду спостереження. Так, у пацієнтів Гр. 2 кількість ЦТЛ на всіх точках спостереження зменшилася на 8 % порівняно із значеннями до початку лікування ( $p < 0,05$ ), тоді як у Гр. 1 ми спостерігали незначне зменшення кількості цих клітин. У цей же час зміни в субпопуляції CD4+ Т-лімфоцитів були незначними в обох групах.

Для В-лімфоцитів було характерне збільшення кількості цих клітин у двох групах. Однак у Гр. 2 ці зміни були статистично достовірні, як на 1-шу, так і на 3-тю добу після операції, кількість В-лімфоцитів зросла на 42,5 і 36,2 % відповідно. Слід зазначити, що такі зміни більш характерні в період одужання після перенесених гострих і хронічних вірусних та бактеріальних інфекцій, а не оперативних втручань. Проте можна припустити, що використання епідурального блоку в поєднанні з загальною анестезією не викликає стресорного збільшення цих клітин у хворих в Гр. 1, порівняно з Гр. 2.

На теперішній час НК-лімфоцити розглядають як окремий клас лімфоцитів, які є одними з основних компонентів вродженого клітинного імунітету. Функцією цих клітин в імунній системі є виявлення і знищення чужорідних або трансформованих клітин, у тому числі пухлинних з низьким рівнем експресії молекул МНС I на своїй поверхні, які недоступні для дії ЦТЛ. Проведення хірургічного втручання негативно позначилось на кількості основних ефекторів клітинної імунної відповіді (НК-лімфоцитах) в обох групах. Кількість НК-клітин в Гр. 1 знизилася на 13,5 і 12,4 % статистично значимо протягом спостережуваного періоду, тоді як в Гр. 2 спостерігалось статистично значуще зниження НК-клітин через добу після операції на 21,1 %, зі незначним статистично незначущим збільшенням до закінчення 3-х діб спостереження, і залишалася зниженою на 14,1 % порівняно з вихідними даними.

Активовані лімфоцити з фенотипом CD3<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> (маркер пізньої активації) є показником формування та сили імунної відповіді. З'являється на Т-лімфоцитах після 3-го дня гострого захворювання. Відомо, що при сприятливому перебігу захворювання знижується до норми. Нами було встановлено, що оперативне втручання односпрямовано впливає на кількість активованих Т-лімфоцитів в обох групах пацієнтів. Так, їх кількість зменшується на 1-шу добу після операції в 1,4 та 1,27 раза у Гр. 1 та Гр. 2 по відношенню до початку та незначним збільшенням показників на 3-тю добу.

Нами було встановлено, що застосування епідуральної анестезії та анальгезії у Гр. 1 сприяє збереженню кількості основних ефекторів клітинно-опосередкованої імунної відповіді, а саме – НК-лімфоцитів та ЦТЛ. Беручи до уваги те, що саме клітинна ланка імунної системи відіграє основну роль в реалізації протипухлинної імунної відповіді, забезпечуючи загальну протипухлинну резистентність організму, видається перспективним використання епідурального блоку у оперованих, хворих на запущений рак сечового міхура.

Стабільність гемодинаміки була одним із важливих досліджуваних нами критеріїв безпеки. Зниження середнього артеріального тиску спостерігалось через 20–25 хв після введення епідурально наропіну і суттєво не відрізнялося від показників середнього артеріального тиску у хворих, яким не використовували епідуральний блок. Зниження артеріального тиску після введення епідурально наропіну зумовлене його симпатолітичним ефектом.

Початок анестезії викликав зниження частоти серцевих скорочень. Така динаміка спостерігалася одночасно

зі зниженням середнього артеріального тиску через 20–30 хв після введення епідурально наропіну. Ми не спостерігали критичного зниження частоти серцевих скорочень при двох методах анестезії, а потреба у введенні атропіну не відрізнялася між двома групами дослідження.

Відомо, що нутритивна недостатність зустрічається у 40–80 % онкологічних хворих і є однією з основних причин прогресування пухлини і смертності пацієнтів у запущеній стадії захворювання [4, 5]. Недостатнє харчування, незалежно від причини, асоціюється зі зниженням загального виживання онкохворих із різною локалізацією пухлини [6, 7, 8]. Нутритивна недостатність також сприяє погіршенню результатів хірургічного втручання [9, 10], зниженню відповіді пухлини на хіміотерапію [7, 12], підвищенню токсичності хіміотерапії [11, 13, 14] та погіршенню якості життя [15, 16, 17].

Порушення нутритивного статусу ще до початку оперативного лікування сприяє розвитку переважання процесів (реакцій) катаболізму в післяопераційному періоді, про що в нашому дослідженні свідчать дані щодо зменшення вмісту альбуміну в плазмі вже через 2 доби після хірургічного втручання. Хоча відомо, що вміст альбуміну в плазмі не завжди відображає динаміку нутритивного стану хворого, особливо в ранній періопераційний період. Для більш динамічної оцінки використовують трансферин або преальбумін [18]. Проте рядом досліджень було показано, що зменшення рівня альбуміну в плазмі у перші 2–3 дні після панкреатодуоденальних резекцій пов'язане з підвищенням частоти неспроможності анастомозів [19]. Крім того, у хворих, які отримували раннє парентеральне харчування та епідуральне знеболювання, виявлено більш стабільний рівень глікемії порівняно з хворими Гр. 2 без включення цих методів анестезіологічного забезпечення та раннього харчування.

Наявність у онкохворих значної супутньої патології може сприяти розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема пневмонії та інфекційних ускладнень післяопераційної рани. Такі зміни потребують передопераційної підготовки з корекцією нутритивного статусу хворих. Так, у нашому дослідженні, у хворих із Гр. 1, яким починали раннє парентеральне харчування, рівень глікемії та альбуміну в плазмі був стабільнішим у післяопераційному періоді порівняно з хворими із Гр. 2.

## Висновки

Використання епідурального блоку в поєднанні з загальною анестезією при проведенні радикальної цистектомії та ранній початок парентерального харчування сприяють зменшенню навантаження на імунний стан хворого, зменшенню ускладнень у післяопераційному періоді, ранньому збереженню нутритивного стану та зменшенню тривалості лікування хворих на РСМ у запущеній стадії, ускладненій значною супутньою патологією. Перелічені чинники є важливими для підвищення якості й ефективності періопераційного ведення таких онкологічних хворих.

## Література

1. Костюк О. Г. Сучасні тенденції у лікуванні поверхневого раку сечового міхура / О. Г. Костюк, Ю. А. Хамшарі Мохамад, О. Е. Безкорвайний // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – Т. 17, N 1. – С. 245–251. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu\\_2013\\_17\\_1\\_69](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2013_17_1_69).
2. Снеговой А. В. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных / А. В. Снеговой, А. И. Салтанов, Л. В. Манзюк, В. Ю. Сельчук // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, N 1.
3. Migliore L. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer / Migliore L., Migheli F., Spisni R., Coppede F. // J Biomed Biotechnol. – 2011. – P. 792–362
4. Ren L. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial / Ren L., Zhu D., Wei Y. et al. // World J Surg. – 2012. – 36. – P. 407–14.
5. Chen W. K. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies / Chen W. K., Miao C. H. // PLoS One 8:e56540.
6. Mendes F. An Inhibitor of the Alternative Pathway of Complement in Saliva of New World Anopheline Mosquitoes / Antonio F. Mendes-Sousa, Daniel C. Queiroz, Vladimir F. Vale, Jose M. C. Ribeiro // The Journal of Immunology. – 2016. – 197. – P. 2–6.
7. Dewys W. D. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients / Dewys W. D., Begg C., Lavin P. T. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. – 1980. – 69. – P. 491.
8. Andreyev H. J. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? / Andreyev H. J., Norman A. R., Oates J., Cunningham D. // Eur J Cancer. – 1998. – 34. – P. 503.
9. Senesse P. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? / Senesse P., Assenat E., Schneider S. et al. // Cancer Treat Rev. – 2008. – 34. – P. 568.
10. Jagoe R. T. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer / Jagoe R. T., Goodship T. H., Gibson G. J. // Ann Thorac Surg. – 2001. – 71. – P. 936.
11. Rey-Ferro M. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery / Rey-Ferro M., Castaño R., Orozco O. et al. // Nutrition. – 1997. – 13. – P. 878.
12. Barret M. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study / Barret M., Malka D., Aparicio T. et al. // Oncology. – 2011. – 81. – P. 395.
13. Salas S. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma / Salas S., Deville J. L., Giorgi R. et al. // Radiother Oncol. 2008. – 87. – P. 195.
14. Aslani A. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity / Aslani A., Smith R. C., Allen B. J. et al. // Cancer. – 2000. – 88. – P. 796.
15. Van Eys J. Effect of nutritional status on responses to therapy / van Eys J. // Cancer Res. – 1982. – 42. – 747 s.
16. Hammerlid E. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients / Hammerlid E., Wirblad B., Sandin C. et al. // Head Neck. – 1998. – 20. – P. 540.
17. Ravasco P. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life / Ravasco P., Monteiro-Grillo I., Vidal P. M., Camilo M. E. // Support Care Cancer. – 2004. – 12. – P. 246.
18. Demirer A. Effects of postoperative parenteral nutrition with different lipid emulsions in patients undergoing major abdominal surgery / Demirer A., Karaca S. // Ann Surg Treat Res. – 2016. – 91 (6). – P. 309–315.
19. Bassi C. Early Versus Late Drain Removal After Standard Pancreatic Resections Results of a Prospective Randomized Trial / Bassi C., Molinari E. // Annals of Surgery. – 2010. – Vol. 252, N. 2.
20. Neeman E. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement / Neeman E., Ben-Eliyahu S. // Brain Behav Immunol. – 2013. – 30 (Suppl). – S. 32–40.
21. Bellinger D. L. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease / Bellinger D. L., Millar B. A., Perez S. et al. // Cell Immunol. – 2008. – 252. – P. 27–56.
22. Bartal I., Melamed R., Greenfeld K. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery / Bartal I., Melamed R., Greenfeld K. et al. // Brain Behav Immun. – 2010. – 24. – P. 376–86.
23. Perez-Diez A. CD4 cells can be more efficient at tumor rejection than CD8 cells / Perez-Diez A., Joncker N. T., Choi K. et al. // Blood. – 2007. – 109. – P. 5346–54.
24. Kennedy R. Multiple roles for CD4+ T cells in antitumor immune responses / Kennedy R., Celis E. // Immunol Rev. – 2008. – 222. – P. 129–44.
25. Zhu J. Differentiation of effector CD4 T cell populations / Zhu J., Yamane H., Paul W. E. // Annu Rev Immunol. – 2010. – 28. – P. 445–89.



### Иммунный ответ при использовании раннего парентерального питания и эпидуральной анестезии/анальгезии в структуре периоперационной интенсивной терапии у больных раком мочевого пузыря в запущенной стадии

Лесной И. И.<sup>1</sup>, Храновская Н. М.<sup>2</sup>, Катриченко М. О.<sup>1</sup>, Скачкова О. В.<sup>2</sup>, Закальская Х. А.<sup>1</sup>, Ушаков С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательское отделение анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, г. Киев  
<sup>2</sup> Научно-исследовательская лаборатория экспериментальной онкологии Национального института рака, г. Киев

**Резюме.** Тенденция к росту уровня заболеваемости раком, которая наблюдается как в Украине, так и в мире, и, соответственно, увеличение сложности и продолжительности оперативных вмешательств побуждают к поиску новых и совершенствованию уже существующих тактик периоперационной помощи в онкохирургии. Целью нашего исследования было изучение взаимосвязи между выбором анестезиологического обеспечения, нутритивного статуса больных с местно распространенным метастатическим раком мочевого пузыря и изменениями некоторых иммунологических показателей в раннем послеоперационном периоде. **Материалы, методы и результаты.** Проспективное исследование. Было включено 46 пациентов, прооперированных под общим ингаляционным наркозом севофлураном в сочетании с внутривенным фентанилом, распределенных на две группы. Пациентам первой группы выполняли также эпидуральную анальгезию, а в раннем послеоперационном периоде (с первых суток) назначали парентеральное питание. Был исследован популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови на основании определения фенотипических характеристик лимфоцитов, с определением экспрессии маркеров клеточной принадлежности: CD3+, CD20+, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16+56+, HLA-DR+.

**Результаты** проведенного исследования показали, что у больных раком мочевого пузыря (РМ) применение эпидуральной анестезии и анальгезии и раннего парентерального питания способствует сохранению количества основных эффекторов клеточно-опосредованного иммунного ответа, а именно – НК-лимфоцитов и ЦТЛ. Принимая во внимание, что именно клеточное звено иммунной системы играет основную роль в реализации противоопухолевого иммунного ответа, обеспечивая общую противоопухолевую резистентность организма, представляется перспективным использование эпидурального блока и раннего парентерального питания у больных, оперированных по поводу запущенного рака мочевого пузыря.

**Выводы.** Использование эпидурального блока в сочетании с общей анестезией при проведении радикальной цистэктомии и раннее начало парентерального питания способствуют уменьшению нагрузки на иммунное состояние больного, уменьшению осложнений в послеоперационном периоде, раннему сохранению нутритивного статуса и сокращению продолжительности лечения больных РМ в запущенной стадии.

**Ключевые слова:** иммунный ответ, эпидуральная анестезия, анальгезия, рак

### Immune response in case of using early parenteral nutrition and epidural anesthesia/analgesia in the perioperative intensive care in patients with advanced bladder cancer

Lisnyy I. I.<sup>1</sup>, Hranovska N. M.<sup>2</sup>, Katrichenko M. O.<sup>1</sup>, Skachkova O. V.<sup>2</sup>, Zakalska H. A.<sup>1</sup>, Ushakov S. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Department of Anesthesiology and Intensive Care of the National Cancer Institute, Kyiv.  
<sup>2</sup> Research Laboratory of Experimental Oncology of National Cancer Institute, Kyiv

**Abstract.** The tendency to an increase in the incidence of cancer, which is observed in Ukraine as well as in the world and, accordingly, an increase in the complexity and duration of surgical interventions encourage the search for new and improved tactics of perioperative care in oncosurgery. The purpose of our study was to study the relationship between the choice of anesthesia, nutritional status of patients with locally advanced metastatic bladder cancer and changes in some immunological parameters in the early postoperative period. **Materials, methods and results.** Prospective study. Forty-six patients undergoing general sevoflurane inhalation anesthesia combined with intravenous fentanyl were divided into two groups. Patients of the first group also were administered epidural analgesia and parenteral nutrition in the early postoperative period (from the first day) was prescribed. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes was determined on the basis of phenotypic characteristics of lymphocytes determination: CD3+, CD20+, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16+56+, HLA-DR+.

**The results** of the study showed that in patients with bladder cancer the use of epidural anesthesia and analgesia and early parenteral nutrition helps maintain the number of main effectors of the cell-mediated immune response, namely, NK-lymphocytes and CTL. Taking into account the fact that it is the cellular link of the immune system that plays the main role in the implementation of the antitumor immune response, providing the overall antitumor resistance of the organism, it seems promising to use the epidural block and early parenteral nutrition in patients operated on advanced bladder cancer.

**Conclusions.** The use of the epidural block in combination with general anesthesia for radical cystectomy and early onset of parenteral nutrition contribute to a lesser load on the patient's immune state, a reduction in complications in the postoperative period, an early preservation of nutritional status, and a reduction in the duration of treatment of patients with advanced bladder cancer.

**Key words:** immune response, epidural anesthesia, analgesia, cancer