

Анализ изменений в популяциях лимфоцитов в зависимости от метода обезболивания при хирургическом лечении рака прямой кишки

Резюме. *Цель.* Изучение влияния различных методов периоперационного обезболивания на некоторые показатели иммунной системы и уровня иммунодепрессии через количественные изменения в популяциях лимфоцитов и активность Т-лимфоцитов при хирургическом лечении рака прямой кишки. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки. Проведен анализ количественных изменений в популяциях лимфоцитов и активности Т-лимфоцитов 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 с использованием ингаляционного анестетика севоран для общей анестезии отмечалось уменьшение активности Т-лимфоцитов и минимальное влияние на количество всех исследуемых популяций лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде. Применение в исследуемой группе пропофол для общей анестезии менее влияло на активность Т-лимфоцитов по сравнению с севораном в раннем послеоперационном периоде. В исследуемой группе с эпидуральной анальгезией для периоперационного обезболивания наблюдали длительный положительный эффект на иммунную систему в отдаленном послеоперационном периоде, что сопровождалось восстановлением и усилением активности Т-лимфоцитов в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с парентеральным опиоидным анальгетиком для обезболивания после операции. Севоран и эпидуральная анальгезия имели минимальное влияние на количественную популяцию лимфоцитов в сравнении с пропофолом в исследуемых группах. **Выводы.** Использование эпидуральной анальгезии в сочетании с парентеральным декскетпрофеном и парацетамолом для периоперационного обезболивания оказывает меньший иммунодепрессивный эффект на иммунную систему в сравнении с применением парентерального опиоида омнопон. Пропофол лучше сохраняет активность Т-лимфоцитов, чем ингаляционный анестетик севоран, и предпочтителен в качестве гипнотика для общей анестезии у пациентов с факторами риска иммунодепрессии при хирургическом лечении рака прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки; эпидуральная анальгезия; пропофол; севоран; популяции лимфоцитов, активность Т-лимфоцитов

Введение

Заболеваемость раком 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 : 100 000 населения. Смертность до года достигает 27 %. РПК среди мужчин составляет 6,1 %, среди женщин — 4,9 % и занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости в Украине. В структуре смертности от онкологических заболеваний РПК среди мужчин составляет 6,3 %, сре-

ди женщин — 6,6 %, что соответствует 5-му и 4-му местам в структуре онкологической смертности в Украине [2].

Современное лечение неметастатического РПК T2-3N0-2M0 требует хирургического вмешательства с предоперационной химиолучевой терапией [3]. В периоперационном периоде стрессовые реакции, индуцированные хирургическим вмешательством, вместе с некоторыми анестетиками и анальгетиками могут вызвать иммунодепрессию [4–6]. Стимуляция нейроэндокринной и симпатической нервной систем вследствие оперативного вмешательства сопровождается высвобождением стресс-гормонов (адренокортикотропный гормон, кортизол), что вместе с провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (интерлейкины) имеют синергическое супрессивное влияние на иммунокомпетентные клетки: макрофаги, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, что может сопровождаться уменьшением количества в популяциях лимфоцитов и снижением их активности, формируя таким образом иммунодепрессивное состояние [7, 9, 18, 19]. Факторы иммунодепрессии онкохирургических пациентов в колоректальной хирургии: предоперационная химиолучевая терапия [8], хирургическое вмешательство [9], влияние анестетиков и анальгетиков на иммунитет [9], гемотрансфузия [10].

Согласно исследованиям, нет однозначных данных о том, что эпидуральная анальгезия уменьшает частоту рецидива колоректального рака, однако в сравнении с общей анестезией снижает смертность пациентов с колоректальным раком [11]. Последние ретроспективные исследования и метаанализы свидетельствуют, что с помощью смягчения хирургического стресса возможно снижение смертности и рецидива, связанных с раком из-за уменьшения иммуносупрессии после хирургического лечения некоторых онкологических заболеваний [12, 16], поэтому выбор метода периоперационного обезболивания в колоректальной хирургии с минимальным влиянием на иммунную систему остается актуальным.

Целью данного исследования является изучение влияния различных методов периоперационного обезболивания на количественные изменения в популяции лимфоцитов, активности Т-лимфоцитов, уровня иммунодепрессии при хирургическом лечении рака прямой кишки.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака за период 2015–2018 гг. и одобрено локальной комиссией по этике. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на участие. Критерии исключения из исследования: наличие отдаленных метастазов, синхронный рак, urgentные 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 группу А (гр. А) и группу В (гр. В — контрольная) были включены по 30 пациентов с РПК (T2-3N0-2M0). Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме передней резекции прямой кишки, низкой передней резекции или проктэктомии. Метод анестезии у больных гр. А включал сочетание низкопоточной ингаляционной анестезии (ИА) севофораном 0,5–0,6 МАК с внутривенным (в/в) введением фентанила в дозе 3–4 мкг/кг и эпидуральной анальгезии (ЭА) ропивакаином 0,2% — 6–8 мл в комбинации с фентанилом 100 мкг эпидурально болюсом до начала операции, затем постоянная инфузия ропивакаина 0,2% — 5–6 мл/ч, атракуриум 0,6 мг/кг в/в. Пациенты гр. В (контрольная) были оперированы под общим эндотрахеальным наркозом: пропофол 5–6 мг/кг/час, фентанил 5 мкг/кг и релаксация 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 во всех группах по показаниям. Послеоперационное обезболивание у больных в гр. А проводили с использованием ЭА: ропивакаин 0,1%, фентанил 2,5 мкг/мл и адреналин 2,5 мкг/мл в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) декскетопрофен 3 раза в сутки и парацетамолом 4 г/сутки в/в. У больных гр. В использовали сочетание омнопона и анальгина 3–4 раза в сутки внутримышечно (в/м).

Исследование проводили следующим образом: на первом этапе (A1/B1) определяли количество в субпопуляциях лимфоцитов и активность Т-лимфоцитов до операции; второй (A2/B2) этап — 3-и сутки после операции (п/о); третий (A3/B3) этап — 7–10-е сутки п/о; четвертый (A4/B4) этап — 3-й месяц п/о. Второй (A2/B2) и третий (A3/B3) этапы были обозначены ранним п/о периодом, четвертый (A4/B4) этап — отдаленный п/о период.

Иммунофенотипические характеристики лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии [13] с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD56/16-PE, CD4-FITC/CD8-PE (Beckman Coulter, США). В качестве изотипического контроля использовали неспецифические антитела соответствующего изотипа, меченные 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⁺), Т-хелперы (CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), натуральные киллерные клетки (CD3-CD16⁺ CD56⁺). Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) рассчитывали как соотношение количества CD4- и CD8⁺-лимфоцитов. Результаты выражали в абсолютном

количестве ($\times 10^9/\text{л}$) и в процентном отношении в каждой субпопуляции лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс выражали в условных единицах.

Пролиферативную активность Т-клеток периферической крови определяли морфологическим методом в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) [14] 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 процентном отношении бласттрансформированных клеток.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 8.0, StatSoft, Inc. (2008). Распределение непрерывных данных в группах оценивали при построении диаграмм распределения, а также по критерию Колмогорова — Смирнова. При ненормальном распределении данных сравнение групп 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

Пациенты обеих групп, включенные в исследование, статистически значимо не различались между собой по возрасту, полу, массе тела, длительности операции и анестезиологическому риску по ASA (American Society of Anesthesiologists). Объем оперативных вмешательств также не различался между группами исследования (табл. 1).

Анализ изменений популяционного состава лимфоцитов периферической крови у больных гр. А не выявил статистически значимых различий (по критерию Friedman ANOVA) в абсолютных и относительных оценках количества клеток исследуемых популяций лимфоцитов на всех этапах исследования (табл. 2). В раннем послеоперационном периоде, в частности на третий день, у больных гр. А выявлена тенденция к снижению в периферической крови общего содержания Т-лимфоцитов (CD3^+) за счет Т-хелперов (CD4^+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8^+), природных киллерных клеток ($\text{CD3-CD56}^+\text{CD16}^+$), уровень которых возрастал к исходному на 7–10-е сутки после оперативного вмешательства.

У больных гр. В в послеоперационном периоде выявлена статистически значимая (по критерию Friedman ANOVA) разница как в абсолютном

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа А, n = 30	Группа В (контрольная), n = 30	p
Пол, м/ж	14/16	15/15	> 0,05
Возраст, лет	55,2 ± 12,0	55,1 ± 10,3	0,1478
Вес, кг	73,8 ± 15,8	78,2 ± 18,5	0,5798
ASA 2/3	27/3	29/1	> 0,05
Длительность операции, мин	145,7 ± 50,9	146,0 ± 34,6	0,7308
Объем операции: ПРПК ПЭ НПРПК ³	4 26	8 2 20	

Примечания: ASA — American Society of Anesthesiologists; ПРПК — передняя резекция прямой кишки; ПЭ — проктэктомия; НПРПК — низкая передняя резекция прямой кишки.

Таблица 2. Динамика популяционного состава лимфоцитов крови у больных РПК группы А

Этапы исследования	Иммунологические показатели								
	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD3-CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD4/CD8
	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	усл.ед.
A1*, n = 17	0,82 ± 0,57	69,40 ± 13,49	0,35 ± 0,30	31,47 ± 13,45	0,48 ± 0,32	42,18 ± 14,74	0,21 ± 0,12	20,00 ± 9,74	0,82 ± 0,50
A2**, n = 16	0,52 ± 0,31	70,32 ± 13,73	0,25 ± 0,20	33,00 ± 13,94	0,28 ± 0,16	39,25 ± 13,59	0,11 ± 0,08	17,38 ± 8,60	1,09 ± 0,63
A3***, n = 15	0,81 ± 0,50	69,93 ± 13,56	0,41 ± 0,32	31,20 ± 12,15	0,45 ± 0,25	42,07 ± 15,07	0,17 ± 0,07	17,87 ± 7,40	1,02 ± 0,60
A4****, n = 6	0,73 ± 0,35	69,33 ± 4,89	0,29 ± 0,19	26,83 ± 7,52	0,51 ± 0,25	48,17 ± 7,94	0,22 ± 0,11	20,83 ± 4,26	0,78 ± 0,66
P	0,8012	0,8964	0,6149	0,3291	0,2839	0,5148	0,3916	0,750	0,515

Примечания: * — 1-й этап исследования (до операции); ** — 2-й этап (3-и сутки п/о); *** — 3-й этап (7–10-е сутки п/о); **** — 4-й этап (3-й месяц п/о).

количестве Т-лимфоцитов, так и в общем содержании природных киллерных клеток (табл. 3). У пациентов гр. В зарегистрировано снижение абсолютного количества клеток общей популяции Т-лимфоцитов на третий день после операции и природных киллерных клеток на 3-и и 7–10-е сутки после операции по сравнению с дооперационным уровнем. Соотношение популяций лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде оставалось неизменным. На всех этапах наблюдения в пуле циркулирующих лимфоцитов сохранялся процент исследуемых популяций лимфоцитов на постоянном уровне ($p > 0,05$).

В табл. 4 приведены результаты сравнительного анализа популяционного состава лимфоцитов периферической крови у больных гр. А и гр. В. В раннем послеоперационном периоде абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов и их отдельных субпопуляций не отличалось у больных исследуемых групп на соответствующих этапах наблюдения. Однако на 3-и сутки после операции выявлена статистически значимая разница ($p = 0,010$) между процентным содержанием природных киллерных клеток у больных гр. А и гр. В (соответственно $17,38 \pm 8,60$ против $20,58 \pm 7,03$ %). Статистически значимой разницы в абсолютном количестве природных киллерных клеток на указанном этапе наблюдения в группах А и В выявлено не было ($p = 0,070$).

Анализ изменений функциональной активности Т-лимфоцитов на всех этапах исследования показал статистически значимую разницу (по критерию Friedman ANOVA) между уровнем ФГА-индуцированной пролиферации клеток ($p = 0,026$) в гр. А и отсутствие статистически значимой разницы в гр. В ($p = 0,265$) (табл. 5). В целом пролиферативная активность Т-лимфоцитов на ФГА в течение 3-х и 7–10-х суток во всех исследуемых группах соответствовала таковой до лечения, а дальнейшее усиление активности происходило только у больных гр. А.

При сравнении уровня пролиферации Т-лимфоцитов у больных гр. А и гр. В установлено отсутствие статистически значимой разницы ($p > 0,05$) на всех этапах раннего послеоперационного периода (табл. 6).

В отдаленном послеоперационном периоде (через 3 месяца после хирургического лечения) у больных гр. А установлено сохранение общего содержания лимфоцитов всех исследуемых популяций и их соотношения на дооперационном уровне (табл. 2). У больных гр. В в отдаленном послеоперационном периоде абсолютное количество природных киллерных клеток оставалось сниженным по сравнению с данными до хирургического лечения (соответственно $0,25 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$ против $0,29 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) (табл. 3). Через 3 месяца после операции у таких пациентов наблюда-

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

Этапы исследования	Иммунологические показатели								
	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD3-CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD4/CD8
	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	усл.ед.
B1*, n = 19	$0,83 \pm 0,43$	$68,00 \pm 10,92$	$0,40 \pm 0,23$	$33,00 \pm 8,69$	$0,50 \pm 0,27$	$40,60 \pm 8,04$	$0,29 \pm 0,15$	$24,47 \pm 10,17$	$0,99 \pm 0,38$
B2**, n = 19	$0,56 \pm 0,29$	$68,74 \pm 9,01$	$0,30 \pm 0,19$	$34,00 \pm 8,84$	$0,32 \pm 0,16$	$39,60 \pm 9,22$	$0,16 \pm 0,09$	$20,58 \pm 7,03$	$1,02 \pm 0,44$
B3***, n = 14	$0,80 \pm 0,38$	$70,57 \pm 7,78$	$0,41 \pm 0,22$	$36,64 \pm 8,98$	$0,42 \pm 0,21$	$37,57 \pm 8,80$	$0,20 \pm 0,07$	$19,50 \pm 5,60$	$0,95 \pm 0,37$
B4****, n = 8	$1,04 \pm 0,55$	$73,75 \pm 7,27$	$0,46 \pm 0,28$	$33,38 \pm 13,20$	$0,58 \pm 0,40$	$40,00 \pm 8,23$	$0,25 \pm 0,27$	$18,88 \pm 12,31$	$1,02 \pm 0,59$
P	0,0293	0,3570	0,13568	0,7285	0,1525	0,4163	0,0359	0,2898	0,5433

Примечания: * — 1-й этап исследования (до операции); ** — 2-й этап (3-и сутки п/о); *** — 3-й этап (7–10-е сутки п/о); **** — 4-й этап (3-й месяц п/о).

Таблица 4. Сравнительный анализ популяционного состава лимфоцитов крови у больных исследуемых групп в динамике наблюдения

Этапы исследования	Иммунологические показатели								
	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD3-CD56 ⁺ CD16 ⁺		CD4/CD8
	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	$\times 10^9/\text{л}$	%	усл.ед.
A1/B1, p*	0,851	0,5728	0,1464	0,6163	0,5728	0,9252	0,1464	0,0871	0,2258
A2/B2, p*	0,7561	0,4611	0,2858	0,9089	0,3671	0,6352	0,0707	0,0101	0,9397
A3/B3, p*	0,8804	0,8466	0,905	0,2897	0,7148	0,5612	0,234	0,3535	0,9396
A4/B4, p*	0,2532	0,1418	0,2823	0,3449	0,9497	0,1078	0,0029	0,4135	0,5338

Примечание: * — U-тест Mann — Whitney.

лось восстановление до исходного уровня общего содержания в крови Т-лимфоцитов и их отдельных субпопуляций (Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов). Установлено статистически значимое различие между общим содержанием натуральных киллерных клеток при сравнении групп А и В (А4/В4) через 3 месяца после проведения хирургического лечения. Самое высокое количество природных киллерных клеток наблюдали у больных гр. В — $0,25 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$ против $0,22 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ в гр. А ($p = 0,0029$) (табл. 4).

Согласно данным, приведенным в табл. 5, у больных гр. А через 3 месяца после операции количество бласттрансформированных клеток, образовавшихся в ответ на действие митогена, почти вдвое превышает соответствующий показатель до лечения в ранний послеоперационный период ($p = 0,02627$). Существенных изменений со стороны ФГА-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов у больных гр. В в позднем послеоперационном периоде не выявлено. Сравнительный анализ исследуемых групп А и В (табл. 6) показал, что через 3 месяца после операции высокий уровень ФГА-индуцированной пролиферативной активности выявлен у больных гр. А, что статистически значимо превышало соответствующий показатель у больных гр. В ($p = 0,00519$). Уровень анти-CD3-индуцированной пролиферации Т-лимфоцитов, зарегистрированный в отдаленном послеоперационном периоде у больных исследуемых групп, существенно не отличался от предоперационных показателей.

Обсуждение

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система и симпатическая нервная система (СНС) принимают участие в формировании иммунного ответа, который индуцируется хирургической травмой [9, 11, 12, 15, 20]. Данные исследований показывают, что ингаляционные анестетики (тиопентал натрия и опиоиды) подавляют активность ПК-клеток и Т-лимфоцитов и способствуют пролиферации и ангиогенезу раковых клеток, тогда как пропофол, НПВП и местные анестетики (лидокаин, ропивакаин) сохраняют активность ПК-клеток и тормозят развитие ангиогенеза в опухолевых клетках рака молочной железы и колоректального рака [16, 17, 21]. По данным исследований, регионарная анестезия (РА) сохраняет функцию Т-лимфоцитов и уменьшает нейроэндокринный ответ с помощью ослабления афферентной стимуляции ГГН-системы и СНС [16, 17, 21].

Наше исследование показало, что использование ингаляционного анестетика севоран для общей анестезии в гр. А уменьшает активность Т-лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде со статистически значимой разницей ($p < 0,05$), однако имеет минимальное влияние на количество всех исследуемых популяций лимфоцитов, сопровождающееся отсутствием статистически значи-

Таблица 5. Динамика активности Т-лимфоцитов в группах

Этапы исследования	РБТЛ с ФГА, %	РБТЛ с анти-CD3, %
A1, n = 13	36,0 ± 26,6	21,1 ± 22,6
A2, n = 14	27,8 ± 25,7	12,3 ± 12,4
A3, n = 14	18,8 ± 20,0	8,1 ± 6,7
A4, n = 5	63,2 ± 10,1	46,4 ± 37,2
p*	0,02627	0,1777
B1, n = 8	37,0 ± 26,5	40,6 ± 23,9
B2, n = 8	26,3 ± 11,5	27,0 ± 22,4
B3, n = 5	25,7 ± 11,4	22,6 ± 18,8
B4, n = 8	30,9 ± 24,9	17,8 ± 24,2
p*	0,26582	0,25066

Примечания: * — критерий Friedman ANOVA; РБТЛ — реакции бласттрансформации лимфоцитов; ФГА — фитогемагглютинин.

Таблица 6. Сравнительный анализ активности Т-лимфоцитов в группах

Этапы исследования	РБТЛ с ФГА, %	РБТЛ с анти-CD3, %
A1/B1, p*	0,5251	0,3449
A2/B2, p*	0,5251	0,1402
A3/B3, p*	0,3283	0,0753
A4/B4, p*	0,00519	0,2222

Примечания: * — U-тест Mann — Whitney; РБТЛ — реакции бласттрансформации лимфоцитов; ФГА — фитогемагглютинин.

мой разницы ($p > 0,05$) по сравнению с периодом до операции. Применение пропофола для общей анестезии в гр. В сохраняло большую активность Т-лимфоцитов в раннем послеоперационном периоде по сравнению с гр. А, где использовался ингаляционный анестетик севоран, однако не имело статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Использование ЭА для периоперационного обезболивания в гр. А оказало длительный положительный эффект на отдаленный послеоперационный период, что сопровождалось восстановлением активности Т-лимфоцитов через 3 месяца после операции по сравнению с периодом до операции ($p < 0,05$) и с гр. В (контрольной), где применяли опиоидный анальгетик омнопон для послеоперационного обезболивания.

Выводы

1. Применение ЭА на основе ропивакаина и фентанила в сочетании с парентеральным введением НПВП (декскетопрофен) и парацетамола обладает значительно меньшим иммунодепрессивным эффектом на иммунную систему при сравнении с анальгезией опиоидным анальгетиком омнопон, поэтому ЭА предпочтительна для послеоперационного обезболивания онкологических пациентов при хирургическом лечении РПК.

2. Использование пропофола для общей анестезии вызывает меньшую иммунодепрессию в раннем послеоперационном периоде при сравнении с ингаляционной анестезией на основе севофлана у пациентов при хирургическом лечении РПК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. World Cancer Research Fund International. American Institute for Cancer Research. Colorectal cancer. — <https://www.wcrf.org>
2. Національний канцер-реєстр. 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. Bernabé D.G., Tamae A.C., Biasoli É.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].
5. Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J. Does surgery induce angiogenesis in breast cancer? Indirect evidence from relapse pattern and mammography paradox // *Int. J. Surg*. 2005; 3: 179-187. doi: 10.1016/j.ijss. 2005.08.002.
6. Yang E.V., Kim S.J., Donovan E.L., Chen M., Gross A.C., Webster Marketon J.I. et al. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression // *Brain. Behav. Immun*. 2009; 23: 267-275. doi: 10.1016/j.bbi. 2008.10.005. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
7. 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].
8. Wichmann M.W., Meyer G., Adam M., Höchtlen-Vollmar W., Angele M.K., Schalhörn A., Wilkowski R., Müller C., Schildberg F.W. Detrimental immunologic effects of preoperative chemoradiotherapy in advanced rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum*. 2003 Jul; 46(7): 875-87.
9. Ryungsa Kim. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence // *J. Transl. Med*. 2018; 16: 8.
10. Yumna Talukder, Andrew P. Stillwell, Simon K. Siu and Yik-Hong Ho. Comparing Survival and Recurrence in Curative Stage I to III Colorectal Cancer in Transfused and Nontransfused Patients // *Int. Surg. January-February 2014*; 99, 1: 8-16.
11. Chen W.K., Miao C.H. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies // *PLoS*. 2013; 8(2): e56540.
12. 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] [Cross Ref].
13. 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.
14. Гриневич Ю.А. Основы клинической иммунологии опухолей / Ю.А. Гриневич, Л.Я. Каменец. К.: Здоров'я, 1986; 158.
15. Kennedy B.C., Hall G.M. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? // *Acta Anaesthesiol. Belg*. 1999; 50: 205-9.
16. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle // *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36: 159-177. doi: 10.1007/s10555-016-9647-8. [PubMed] [Cross Ref].
17. Gottschalk A., Sharma S., Ford J., Durieux M.E., Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery // *Anesth. Analg*. 2010; 110: 1636-1643. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6. [PubMed] [Cross Ref].
18. Sood A.K., Bhatti R., Kamat A.A., Landen C.N., Han L., Thaker P.H. et al. Stress hormone mediated invasion of ovarian cancer cells // *Clin. Cancer. Res*. 2006; 12: 369-375. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
19. Wong H.P., Ho J.W., Koo M.W., Yu L., Wu W.K., Lam E.K. et al. Effects of adrenaline in human colon adenocarcinoma HT-29 cells // *Life Sci*. 2011; 88: 1108-1112. doi: 10.1016/j.lfs. 2011.04.007. [PubMed] [Cross Ref].
20. 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: 213-226. doi: 10.1038/nrclinonc. 2014.224. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
21. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2010; 105(2, 1): 106-115. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq164>.

Получено 04.12.2018 ■

Горкавий Є.О., Лісний І.І.

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Аналіз змін у популяціях лімфоцитів залежно від методу знеболювання хірургічного лікування раку прямої кишки

Резюме. Мета. Вивчення впливу різних методів періопераційного знеболювання на деякі показники імунної системи та рівня імунітету через кількісні зміни у популяціях лімфоцитів і активність Т-лімфоцитів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки. **Матеріали**

та методи. У дослідження включено 60 пацієнтів, оперованих з приводу раку прямої кишки. Проведено аналіз кількісних змін у популяціях лімфоцитів і активності Т-лімфоцитів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки в ранньому та віддаленому післяопераційному пе-

ріоді залежно від методу періопераційного знеболювання. **Результати.** В результаті дослідження встановлено, що в групі пацієнтів із використанням інгалаційного анестетика севоран для загальної анестезії відзначали зменшення активності Т-лімфоцитів і мінімальний вплив на кількість усіх досліджуваних популяцій лімфоцитів у ранньому післяопераційному періоді. Застосування в досліджуваній групі пропофолу для загальної анестезії менше впливало на активність Т-лімфоцитів порівняно з севораном у ранньому післяопераційному періоді. У досліджуваній групі з епідуральною аналгезією для періопераційного знеболювання спостерігали тривалий позитивний ефект на імунну систему у віддаленому післяопераційному періоді, що супроводжувалося відновленням і посиленням активності Т-лімфоцитів у віддаленому післяопераційному періоді порівняно з парентеральним опіоїдним анальгетиком для знеболювання після операції. Севоран та епідуральна

анальгезія мали мінімальний вплив на кількісну популяцію лімфоцитів порівняно з пропофолом у досліджуваних групах. **Висновки.** Використання епідуральної аналгезії в поєднанні з парентеральним декскетпрофеном і парацетамолом для періопераційного знеболювання чинить менший імунодепресивний ефект на імунну систему порівняно з парентеральним опіоїдом омнопон, тому має переваги для застосування для післяопераційного знеболювання онкологічних пацієнтів при хірургічному лікуванні раку прямої кишки. Пропофол краще зберігає активність Т-лімфоцитів порівняно з інгалаційним анестетиком севоран і може бути кращим як гіпнотик для загальної анестезії у пацієнтів із факторами ризику імунодепресії при хірургічному лікуванні раку прямої кишки.

Ключові слова: рак прямої кишки; епідуральна аналгезія; пропофол; севоран; популяції лімфоцитів; активність Т-лімфоцитів

Y.A. Gorkavyi, I.I. Lisnyy
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

The changes in lymphocyte populations in patients with colorectal cancer depending on the method of anesthesia during surgical treatment

Abstract. Background. In the perioperative period, stress response induced by surgery together with some anesthetics and analgesics can cause immunosuppression. That can be accompanied by a decrease in the number of lymphocyte populations and their activity, thus forming an immunosuppressive state. Recent retrospective studies and meta-analyses show that mitigation of surgical stress can reduce cancer mortality and cancer recurrence due to reduced immunosuppression after the surgical treatment of colon cancer, therefore the choice of method of perioperative analgesia in colorectal surgery with minimal effect on the immune system remains relevant. The purpose of the study was to study the effect of various methods of perioperative analgesia on some indicators of the immune system and level of immunosuppression through quantitative changes in lymphocyte populations and T-lymphocyte activity during surgical treatment of colorectal cancer. **Materials and methods.** The study included 60 patients operated for colorectal cancer. The patients were randomized into two groups with diagnosed colorectal cancer (T2-3N0-2M0). The control points for the studying the number of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3-CD56⁺/CD16⁺, CD4/CD8 were: the first point — before the operation, the second point — in three days after the operation, the point 3 — in 7–10 days after the operation, the point four — 3 months after the operation. **Results.** The study found the patients after inhalation anesthetic sevoflurane to be used for general anesthesia to have reduced T-lymphocyte activity and a minimal effect on

the number of all lymphocyte populations studied in the early postoperative period. The administration of propofol for general anesthesia less influenced on the activity of T-lymphocytes in comparison with sevoflurane administration in the early postoperative period. Patients with epidural analgesia for perioperative analgesia had long-lasting positive effect on the immune system in the late postoperative period, which was accompanied by the restoration and increasing of T-lymphocyte activity at the late postoperative period in comparison with parenteral opioid analgesia after surgery. Propofol and epidural analgesia had a minimal effect on the quantitative lymphocyte population in comparison with sevoflurane in the studied groups. The parenteral opioid analgesic omnopon for postoperative analgesia caused a significant decrease in T-lymphocyte activity, which was observed in the late postoperative period compared with the group with epidural analgesia. **Conclusions.** The use of epidural analgesia in combination with parenteral dexketoprofen and paracetamol for perioperative analgesia had a lower immunosuppressive effect in comparison with parenteral opioid omnopon and is more preferable for analgesia in patients with colorectal cancer. Propofol save T-lymphocyte activity compared with inhaled anesthetic sevoflurane and may be preferable as a hypnotic for general anesthesia in patients during surgical treatment of colorectal cancer.

Keywords: rectal cancer; epidural analgesia; propofol; sevoflurane; lymphocyte populations; T-lymphocyte activity