

УДК: 617-089.5 + 616-036.882+615.21-08-039-3

Лесной И.И.¹, Сидор Р.И.², Храновская Н.Н.²,
Скачкова О.В.², Катриченко М.О.¹

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП АНАЛГЕТИКОВ В БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ОНКОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ Научно-исследовательское отделение анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, Киев; ² Научно-исследовательская лаборатория экспериментальной онкологии, Национального института рака, Киев

В статье приведены результаты исследования влияния периоперационного обезболивания анальгетиками омнопон, декскетопрофеном и налбуфином на некоторые показатели, характеризующие состояние клеточного звена иммунной системы у больных раком почки, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки. Установлено, что при использовании декскетопрофена и налбуфина послеоперационная иммуносупрессия носит менее выраженный характер, чем при использовании омнопона, что проявляется более стабильным количеством иммунокомпетентных клеток, количества натуральных киллерных клеток и их цитотоксической активности.

Ключевые слова: омнопон, декскетопрофен, налбуфин, иммунная система, почечно-клеточный рак.

Быстрый прогресс в иммунологии в последние десятилетия вызвал большой интерес у исследователей взаимоотношения между иммунологией и гомеостазом. Такая взаимосвязь особенно актуальна у онкологических больных, которым предстоит хирургическое вмешательство. Многими исследованиями было показано, что у больных после травмы или хирургического вмешательства, выявляется депрессия иммунной системы, особенно ее клеточного звена [1]. Хирургическая травма и стресс, вызванный операцией, являются одними из главных причин депрессии иммунной системы, однако, при этом не учитывается фактор анестезии и послеоперационного обезболивания [2].

Известно, что иммунная система онкологических больных находится в состоянии супрессии вследствие основного заболевания, психологического стресса, химио- и лучевой терапии, а также непосредственно хирургического вмешательства [3, 4, 5, 6]. Удаление первичной опухоли неизбежно ведет к диссеминации опухолевых клеток по кровеносным и лимфатическим сосудам. Тяжелая дисрегуляция функций иммунной системы может способствовать развитию послеоперационных осложнений, в том числе нарушению заживления раны и развитию инфекционных осложнений.

Многие опиоидные анальгетики, в том числе морфин, могут обеспечивать хорошую анальгезию, но также обладают и

рядом побочных эффектов, включая иммуносупрессию [7, 8, 9, 10].

Вместе с тем, следует отметить, что вклад анальгетиков в развитие иммуносупрессии в периоперационном периоде у онкологических больных является объектом активных дискуссий. Большинство исследователей считает, что анальгетики могут нарушать функцию иммунной системы у онкологических больных как за счет прямого воздействия на иммунокомпетентные клетки, так и путем непрямого воздействия – через модуляцию нейрогуморальной стресс-реакции [6, 11], хотя ряд исследователей не поддерживает такую точку зрения [12].

Наиболее изучено влияние опиоидных анальгетиков. Опиоиды, особенно морфин, обладают противовоспалительной активностью и способны вызывать угнетение иммунного ответа. Влияние морфина опосредуется за счет его связывания с м-опиоидными рецепторами, которые принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled receptors) на клетках иммунной системы (моноцитах, нейтрофилах, макрофагах, Т- и В- клетках) [13, 14, 15], в частности, через m3-рецепторы [16]. Применение морфина снижает активность нейтрофилов и макрофагов, угнетает функцию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и НК-клеток (натуральные киллеры) [15, 17], а также экспрессию IL-2, IFN- γ Т-клетками [18, 19]. Кроме этого, морфин может усиливать процессы ангиогенеза и пролиферацию опухолевых клеток, что может способствовать развитию метастазов [20]. Это может приводить как к значительному ухудшению ближайших результатов хирургического лечения, так и к неблагоприятным

отдаленным последствиям. Поэтому использование морфина по возможности должно быть ограничено у больных с нарушенной иммунной системой, в частности, у больных злокачественными новообразованиями [21].

В последнее время усиленный интерес в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП). НСПВП могут снижать риск развития опухоли за счет торможения активности циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) – энзима, который отвечает за синтез различных простагландинов [22]. Установлено, что простагландины, в частности простагландин E₂ (PGE₂), играют ключевую роль в ускорении пролиферации опухолевой ткани, а также вовлечены в развитие опухоли – ассоциированной иммуносупрессии. Рядом исследований показано, что НСПВП также обладают способностью усиливать апоптоз опухолевых клеток и тормозить ангиогенез [22, 23].

Другая группа анальгетиков, которая совсем мало изучена в отношении иммуносупрессии у онкологических больных, это агонист / антагонисты опиоидных рецепторов, в частности, налбуфин. Налбуфин по анальгетической силе приравнивается к морфину, но его влияние на иммунный статус в периоперационном периоде у онкологических больных еще полностью не выявлено.

Исходя из вышеизложенного, **целью нашего исследования** было изучить влияние периоперационного обезболивания тремя наиболее частыми группами анальгетиков: опиоидом (чистый опиоидный агонист), декскетопрофеном (неселективный нестероидный противо-

воспалительный препарат) и налбуфином (агонист / антагонист опиоидных рецепторов) на некоторые показатели, характеризующие состояние клеточного звена иммунной системы, у больных, прооперированных по поводу рака почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии совместно с научно-исследовательским отделением пластической и восстановительной онкоурологии, научно-исследовательской лабораторией экспериментальной онкологии Национального института рака за период с 01.01.13 по 01.12.14. Письменное согласие на участие в исследовании было получено у каждого больного. В исследование было включено 76 больных почечно-клеточным раком, которым выполнена нефрэктомия или резекция почки. Критериями включения в исследование были: возраст больного не старше 65 лет, отсутствие выраженной сердечно – сосудистой патологии (инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь III ст., нарушение мозгового кровообращения в анамнезе), известной аллергической реакции на декскетопрофен, почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки.

Больные были проспективно рандомизированы в три группы: группу омнопона (Гр. О, n=27), в которой у пациентов для премедикации вечером и утром перед операцией использован омнопон 2% – 1 мл внутримышечно, который продолжали использовать для послеоперационного обезболивания в дозе 1 мл 4 раза в сутки. В группу декскетопрофена (Гр. Д, n=24) были

включены больные, у которых для премедикации вечером и утром использовали декскетопрофен (Дексалгин, Berlin Chemie) в дозе 50 мг в/м. Для послеоперационного обезболивания продолжали использовать декскетопрофен в дозе 50 мг в/в 3 раза в сутки. В группу налбуфина (Гр.Н, n=20) были включены пациенты, которым для премедикации и послеоперационной аналгезии использовали налбуфин в дозе 10 мг в/м.

Хирургическое вмешательство было выполнено в условиях общей ингаляционной анестезии севораном по методике низкого потока. Анестезия дополнена эпидуральной аналгезией нарпином 0,2% (болюсное введение 20 мг с последующим продленным эпидуральным введением со скоростью 6-8 мл/час). Продленная аналгезия нарпином 0,2% – 6-8 мл/час была продолжена в послеоперационном периоде во всех группах.

По основным клиническим критериям, объему операции, гендерному и возрастному признакам группы больных репрезентативны. Средний возраст больных в Гр. О составил $57 \pm 10,2$ лет (52 – 61 года), в Гр. Д – $49 \pm 9,7$ лет (46 – 51 года), а в Гр. Н – $51 \pm 9,2$ лет (46 – 53 года), $p > 0,05$. Соотношение мужчин и женщин в Гр. О составило 9/12, в Гр. Д – 8/13 и в Гр. Н – 8/12, $p > 0,05$. Соотношение объема оперативного вмешательства «резекция почки / нефрэктомия» в Гр. О составила 12/9, в Гр. Д – 11/10, а в Гр. Н – 9/11, $p > 0,05$.

Оценку интенсивности боли после операции проводили по визуальной – аналоговой 10 бальной шкале (ВАШ) каждые 4 часа. При недостаточном обезболивании больным в обеих группах (при ВАШ более 4-х баллов при движении) дополнительно вводили омнопон 2% –

1 мл, в/м, а в Гр. Н увеличивали дозу налбуфина до 20 мг в/м.

У всех больных проводили забор образцов крови за сутки до начала исследования (до премедикации) (1 этап), непосредственно перед началом операции при поступлении в операционную (2 этап), в конце операции (3 этап) и через три дня после оперативного вмешательства (4 этап).

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили на основании определения фенотипических характеристик лимфоцитов, которое включало определение экспрессии маркеров клеточной принадлежности: CD3⁺ (Т-лимфоциты), CD4⁺ (Т-хелперы, Тх), CD8⁺ (ЦТЛ), CD16⁺ (НК, натуральные киллеры). Анализ проводили с помощью метода прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к соответствующим поверхностным маркерам (анти-CD3 (FITC), анти-CD4 (FITC), анти-CD8 (FITC), анти-CD16 (PE), «Becton Coulter», США). В качестве изотипического контроля использовали моноклональные антитела специфичные к IgG1/IgG2 (FITC). При цитометрическом исследовании контрольную пробу использовали для выделения негативного по флюоресценции лимфоцитарного «гейта». В цитометрические пробирки вносили по 20 мкл соответствующих антител и по 100 мкл гепаринизированной крови (при количестве лейкоцитов в крови $2,0 \times 10^6 - 9,4 \times 10^6$ кл/мл). Образцы перемешивали и инкубировали в темноте в течение 30 мин при температуре 20-25°C. Для лизиса эритроцитов в каждую пробирку добавляли 2 мл лизирующего раствора, перемешивали и инкубировали в темноте в

течение 10 мин при температуре 20 – 25°C. Лейкоциты осаждали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин. Осадок клеток отмывали в 2 мл ЗФР путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 10 мин. Затем к осадку добавляли 400 мкл ЗФР и проводили анализ образцов на проточном цитофлуориметре FACS Calibur («Becton Dickinson», США) с помощью программы CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США).

Для оценки цитотоксической активности (ЦА) в качестве клеточ-эффекторов использовали моноклеары периферической крови, выделенные в градиенте плотности фикол-верографин ($\rho=1,076 - 1,078$), а в качестве клеточ-мишеней – клетки опухолевой линии К-562 (не экспрессируют МНС I класса) на вторые сутки после пересева (предоставленную Клеточным банком линий из тканей человека и животных Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины). Клетки К-562 отмывали в 2 мл ЗФР при 1000-1500 об/мин в течение 5 минут. Затем оценивали их жизнеспособность по окрашиванию раствором 0,1% трипанового синего. Жизнеспособность клеток была не менее 90%. Затем подсчитывали количество клеточ-мишеней в камере Горяева и довели концентрацию клеток до $0,2 \times 10^6$ /мл полной культуральной средой RPMI-1640.

Для каждого отдельного исследования использовали 2 пробирки: в контрольную пробирку вносили только клетки-мишени, в опытной пробирке смешивали клетки-мишени и клетки-эффекторы в соотношении 20:1. Пробу инкубировали в объеме 200 мкл полной культуральной

среды RPMI-1640 в течение 24 часов при 37° С и 5% CO₂. После инкубации клеточную суспензию переносили в цитометрические пробирки, добавляли интеркалирующий краситель-флюорохромпропидий йодид (PI) в концентрации 2,5 мг/мл. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FACS Calibur («Becton Dickinson», США) с помощью программы CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США). Цитотоксическую активность определяли, как разницу между числом мертвых клеток-мишеней в опытной и контрольной пробирках.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения «STATISTICA 8.0» (StatSoft. ИНК., 2008). Оценку распределения непрерывных данных в группах проводили 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 проводили с использованием критерия Манна-Уитни, качественных – с использованием двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки 1-го рода менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время проведения исследования 6 больных в Гр. О и по 4 больных в Гр. Д и Гр. Н были исключены из анализа в связи с невозможностью забора образцов периферической крови для

иммунологического исследования на всех этапах.

При оценке адекватности обезболивания было установлено, что средняя интенсивность боли через 12 часов после операции у больных Гр. О составила $4,4 \pm 1,2$ балла, у больных Гр. Д – $3,4 \pm 1,1$ балла, а в Гр. Н – $3,4 \pm 1,4$ балла, $p=0,2739$, (Mann-Whitney U Test). Через сутки после операции средняя интенсивность боли при движении у больных Гр. О составила $4,7 \pm 1,2$ баллов, у больных Гр. Д – $3,5 \pm 0,9$ балла, а в Гр. Н – $3,4 \pm 1,2$ балла, $p=0,0425$. Среднесуточная доза омнопона у больных в Гр. О составила 60 мг и ни у одного больного не требовалось дополнительного введения анальгетиков. У больных в Гр. Д у 4 больных не было необходимости в дополнительном обезболивании, у 7-х больных потребовалось однократное введение омнопона для обезбоживания и у 5 больных потребовалось двукратное введение омнопона в послеоперационном периоде в первые сутки. У больных в Гр. Н 4 больным потребовалось дополнительное однократное увеличение дозы налбуфина.

Наши дальнейшие исследования были направлены на изучение влияния периоперационного обезбоживания анальгетиками разных групп (в нашем исследовании омнопон, декскетопрофен и налбуфин) на состояние клеточного звена иммунной системы у больных раком почки. В частности, оценивали влияние препаратов на количественные показатели субпопуляционного состава и цитотоксическую активность лимфоцитов периферической крови прооперированных больных.

Одной из наших задач было установить изменения вышеуказанных показателей иммунной системы после введения аналь-

гетиков, т.е., еще до начала хирургического вмешательства. Данные выявленные в процессе исследования представлены в таблице 1.

Во время проведения исследования ни у одного больного не было выявлено побочных эффектов используемых препаратов, что по-

Таблица 1. Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови больных раком почки в динамике периоперационного периода

Абсолютное количество CD3 ⁺ лимфоцитов в периферической крови					
Этап исследования	1	2	3	4	p*
	Абс. знач.	Абс. знач./% изменения	Абс. знач./% изменения	Абс. знач./% изменения	
Гр. О	1,07±0,3	1,02±0,3 -5%	1,03±0,6 -5%	0,9±0,3 -16%	0,1436
Гр. Д	0,98±0,2	1,06±0,4 8%	0,88±0,3 -10%	0,85±0,2 -11%	0,0683
Гр. Н	1,3±0,5	1,2±0,6 -7%	0,97±0,5 -24%	0,810,3 -37%	0,024
Абсолютное количество CD4 ⁺ лимфоцитов в периферической крови					
Гр. О	0,59±0,2	0,54±0,2 -9%	0,43±0,1 -27%	0,47±0,1 -20%	0,0123
Гр. Д	0,62±0,1	0,56±0,3 -6%	0,47±0,2 -23%	0,52±0,1 -15%	0,1011
Гр. Н	0,77±0,3	0,63±0,3 -17%	0,52±0,2 -31%	0,48±0,2 -36%	0,0707
Абсолютное количество CD8 ⁺ лимфоцитов в периферической крови					
Гр. О	0,59±0,2	0,51±0,1 -14%	0,55±0,2 -7%	0,39±0,15 -34%	0,0073
Гр. Д	0,55±0,2	0,56±0,2 2%	0,5±0,3 -9%	0,49±0,07 -10%	0,2584
Гр. Н	0,56±0,17	0,55±0,3 -2%	0,42±0,3 -25%	0,37±0,1 -33%	0,0063
Абсолютное количество CD20 ⁺ лимфоцитов в периферической крови					
Гр. О	0,21±0,05	0,16±0,06 -24%	0,1±0,3 -52%	0,16±0,06 -24%	0,0006
Гр. Д	0,15±0,02	0,15±0,11 0%	0,1±0,05 -33%	0,13±0,05 -13%	0,0133
Гр. Н	0,20±0,5	0,21±0,11 5%	0,21±0,15 5%	0,16±0,8 -20%	0,2098
Абсолютное количество CD16 ⁺ лимфоцитов в периферической крови					
Гр. О	0,29±0,13	0,27±0,12 -7%	0,27±0,12 -7%	0,15±0,04 -48%	0,0034
Гр. Д	0,21±0,07	0,35±0,15 67%	0,29±0,16 38%	0,21±0,07 0%	0,0014
Гр. Н	0,37±0,12	0,44±0,17 19%	0,33±0,16 -10%	0,26±0,11 -29%	0,1356
Цитотоксическая активность лимфоцитов в периферической крови, %					
Гр. О	29,4±12	20,5±11 -30%	18,8±11 -36%	9,6±6,4 -67%	< 0,05
Гр. Д	24,2±9,8	24,2±10 0%	19,4±10 -19%	11,3±4,7 -52%	< 0,05
Гр. Н	28,2±4	26,1±4 -7%	24,5±5 -13%	17,8±3 -36%	< 0,05

Примечание: p* - сравнение в группе на этапах исследования, Friedman Anova and Kendall Coeff.

требовало бы прекращения их введения.

T-клетки составляют большую часть лимфоцитов периферической крови (70 – 80%), осуществляют как регуляторные, так и эффекторные функции: CD4⁺ T-лимфоциты (T хелперы, T_h) участвуют в регуляции иммунного ответа; цитотоксические CD8⁺ T-лимфоциты, в свою очередь, способны распознавать антигены в комплексе с молекулами МНС I и осуществляют киллинг трансформированных клеток, являясь основными эффекторами специфического противоопухолевого иммунного ответа [24, 25].

В некоторых исследованиях было показано, что опиоиды способны усиливать апоптоз T-клеток *in vitro* через взаимодействие с м-опиоидными рецепторами, экспрессия которых усиливается при активации T-лимфоцитов [26, 27]. В нашем исследовании статистически значимое снижение их количества перед началом операции в Гр. О можно расценивать как следствие влияния опиоидов, что свидетельствует об иммуносупрессивном эффекте этого препарата. У агониста / антагониста опиоидных рецепторов налбуфина, а также у НСПВП дексальгина наблюдалось статистически незначимое снижение количества этой популяции лимфоцитов, что в общем отражает стресс, связанный с оперативным вмешательством.

Следует отметить, что значимые изменения в количестве T-клеток после премедикации опиоидом происходило в основном за счет снижения количества CD4⁺ T-лимфоцитов, абсолютное количество которых уменьшилось на 9% по сравнению со значением до премедикации ($p=0,0123$). Подобные статистически

значимые изменения выявлены в субпопуляции CD8⁺ T-лимфоцитов после введения опиоидов и налбуфина. Негативное влияние опиоидов на CD4⁺ клетки было продемонстрировано и в некоторых других исследованиях, в которых наблюдалось значительное снижение количества T_h у онкологических больных с хронической болью, которые принимали морфин в больших дозах [28].

На сегодняшний день также известно, что влияние опиоидов на T_h1 и T_h2 клетки имеет разнонаправленный характер. Так, опиаты повышают продукцию IL-4, который способствует дифференциации CD4⁺ клеток в T_h2 и усиливают на них экспрессию м-опиоидных рецепторов, повышая чувствительность T_h2 к опиоидным пептидам [18]. С другой стороны, опиоиды способны угнетать пролиферацию T_h1 и снижать экспрессию INF- γ как в T_h1 [18], так и в ЦТЛ [27].

В настоящее время НК клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов, которые являются одними из основных компонентов врожденного клеточного иммунитета. Функцией этих клеток в иммунной системе является обнаружение и уничтожение чужеродных или видоизмененных клеток, в том числе, опухолевых с низким уровнем экспрессии молекул МНС I на своей поверхности, таким образом, недоступных для действия ЦТЛ [24, 25].

В нашем исследовании было установлено, что опиоидный анальгетик опиоид оказывает более выраженное негативное влияние на количество и функциональную активность НК клеток в сравнении с дексальгином и налбуфином через сутки после его введения. Так, после введения опиоидов еще до начала

операции установлено снижение количества НК клеток, тогда как у больных при введении декскетопрофена и налбуфина выявлено статистически значимое увеличение их активности перед операцией, соответственно на 67 и 19%. Абсолютное количество CD16⁺ лимфоцитов у больных в Гр. О на 3-и сутки после операции было снижено на 48% по сравнению с 1 этапом исследования ($p=0,0034$). В то же время у больных в Гр. Д абсолютное количество CD16⁺ клеток на 3-и сутки после операции практически не отличалось от исходного значения, ($p=0,0014$). При введении налбуфина установлено снижение абсолютного количества CD16⁺ клеток, но по сравнению с омнопонам это снижение было статистически не значимым.

Снижение количества НК клеток у больных в Гр. О сопровождалось также значительным угнетением их цитотоксической активности (ЦА). Так, ЦА НК клеток еще до операции снизилась с $28,4 \pm 3,2$ % до $20,5 \pm 2,9$ % после использования омнопона в премедикации ($p<0,05$), в то время как при использовании дексалгина ЦА снизилась незначительно и составляла $24,2 \pm 8,0$ %, а налбуфина с $28,3 \pm 3,2$ %. На последующих этапах значительное снижение ЦА наблюдалось у больных в Гр. О до $18,8 \pm 11$ %, в Гр. Д – до $19,4 \pm 10$ %, а в Гр. Н – до $24,5 \pm 3,1$ %. На 3-и сутки после операции ЦА лимфоцитов у больных в Гр. О была самая низкая по сравнению с Гр. Д и Гр. Н., (см. таблицу 1).

Сохранение функции одного из основных эффекторов противоопухолевой защиты – НК клеток – при использовании НСПВП и агонист / антагонистов опиоидных рецепторов может иметь принципиальное значение в пери-

операционном обезболивании онкологических больных. Выраженное угнетение функциональной активности НК клеток в периоперационном периоде может значительно нарушать механизмы противоопухолевой защиты [31, 32]. Так, в исследовании Gutkin D., Shurin M. (2014) [33] была выявлена значительная корреляционная зависимость между активностью НК клеток в послеоперационном периоде и прогнозом развития метастазов. Важность поддержания высокой функциональной активности НК клеток в противоопухолевой защите организма подтверждается в исследованиях других авторов при использовании других классов анальгетиков. Так, в исследовании Forget P et all. (2010) [34] было показано, что у животных с опухолью при использовании фентанила значительно ухудшалась функция НК клеток и увеличивалось количество метастазов в легких по сравнению с группой использования кетамина и клонидина. Схожие результаты, свидетельствующие о негативном влиянии опиоидных анальгетиков на функции НК клеток, были получены при сравнении эффективности применения морфина и трамадола у больных раком тела матки [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение опиоидного анальгетика омнопона способствует снижению количества Т-клеток и цитотоксической активности НК клеток у больных раком почки еще до начала хирургического вмешательства, в то время как при обезболивании НСПВП декскетопрофеном и агонист / антагонистом опиоидных рецепторов налбуфином эти показатели изменяются значительно

менше. При використанні декскетопрофена і налбуфіна післяопераційна іммуносупресія носить менше виражений характер, ніж при використанні омнопона, що проявляється більш високим рівнем кількості натуральних киллерних кліток і їх цитотоксическої активності. Приймаючи увагу те, що кліткове ланка іммунової системи грає важливу роль в реалізації противоопухолевого іммуного відпові, забезпечуючи загальну противоопухолову резистентність організму, представляється перспективним використання дексалгіна і налбуфіна, а також їх поєднання в якості альтернативи опіоїдним анагетикам як мультимодальний підхід при періопераційному обезболіванні у онкологічеських больних.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ogawa K, Hirai M, Katsube T, et al. (2000) Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 127:329 – 36.
- Page GG. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management (2005). *AACN Clin Issues*, 16:302 – 9.
- Kurosawa S, Kato M. (2008) Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*; 22:263–277.
- Michael D., Brigitte V. (2004) Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *LangenbecksArchSurg*, 389:475–484
- Shimaoka M., Hosotsubo K., Sugimoto M. et al. (1998) The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. *AnesthAnalg*, 87:1431– 5.
- Гриневич Ю.А., Барабой В.А. (2010) Новообразовательный процесс и стрессовая патология. К: Логос, 155 с.
- Meiler S. (2006) Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiology Clin N Am.*, 24:255–278.
- Homburger J., Meiler S. (2006) Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *CurrOpinAnesthesiol*, 19:423–428.
- Kusmartsev S., Gabrilovich D. (2006) Immature myeloid cells and cancer-associated immune suppression. *CancerImmunolImmunother*, 51:293–8.
- Serafini P., De Santo C., Marigo I., et al. (2004) Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells. *Cancer ImmunolImmunother*, 53:64–72.
- Page G.G. (2005) Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin Issues*;16:302– 9.
- Procopio M.A., Rassias A.J., DeLeo J.A. et al. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *AnesthAnalg* 2001;93:460– 5.
- Al-Hasani R., Bruchas M. (2011) Molecular mechanisms of opioid Receptordependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, 115:1363– 1381.
- Martin J., Koodie L., Krishnan A., et al. (2010) Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol*, 176:786–799.
- Yuan F., Xiaozhou H., Yilin Y. (2012) Current Research on Opioid Receptor Function. *CurrDrugTargets*, 13(2): 230–246.
- Welters I., Menzebach A., Goumon Y., et al. (2000) Morphine suppresses complement receptor expression, phagocytosis, and respiratory burst in neutrophils by a nitric oxide and μ_3 opiate receptor-dependent mechanism. *J Neuroimmunol*, 111:139–145.
- Mojadadi S., Jamali A., Khansarinejad B., et al. (2009) Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice. *CellMolImmunol*, 6:111–116.
- Brner C., Warnick B., Smida M., et al. (2011) Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling. *J Immunol*, 183:882–889.
- Wang J., Barke R., Charboneau R., et al. (2003) Morphine negatively regulates interferon-gamma promoter activity in activated murine T cells through two distinct cyclic AMP-dependent pathways. *J BiolChem*, 278:37622–37631.
- Brner C., Kraus J., Bedini A., et al (2008). T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional μ -opioid receptors. *MolPharmacol*, 74:496–504.
- Sacerdote P. (2008) Opioid-induced immunosuppression. *CurrOpin Support Palliat Care*, 2:14–18.
- Sjodahl R.(2001) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Extent, mode, and dose dependence of anticancer effects. *Am J Med*, 110(1A):66–69.
- González-Pérez A., Luis A., Rodríguez G. (2003) Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 3:28. P. 124-134.
- Бережняя Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев, «Наукова думка», 2005., С.125-128.
- Murphy K. *Janeway's Immunobiology*, Garland Science; 8 edition 2012.
- Kurosawa Sh., Kato M. (2008) Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*, 22:263–277
- Mizota T., Tsujikawa H., Shoda T. (2013) Dual modulation of the T-cell receptor-activated signal transduction pathway by morphine in human T lymphocytes. *J Anesth*, 27:80–87.
- Hashiguchi S., Morisaki H., Kotake Y., Takeda J. (2005) Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients. *J.Clin. Anesthesia*, 17:575–580.

29. Munegowda M., Xua S., Freywaldb A. et al. (2012) CD4+Th2 cells function alike effector Tr1 and Th1 cells through the deletion of a single cytokine IL-6 and IL-10 gene, *Molecular Immunology*, 51:143–149.
30. Jiang J., Dingledine R. (2013) Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of anti-inflammation, anti-cancer, and neuroprotection, *Trends Pharmacol Sci*, 34(7): 413–423.
31. Shakhar G., Ben-Eliyahu S. (2003) Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *AnnSurgOncol*, 10(8): 972–92.
32. Page G.G., Ben-Eliyahu S. (2002) Indomethacin attenuates the immunosuppressive and tumor-promoting effects of surgery. *J Pain*, 3:301 – 8.
33. Gutkin D., Shurin M. (2014) Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. *Cancer Immunol Immunother*, 63(1): 45–57.
34. Forget P., Collet V., Lavand'homme P., Kock de M. (2010) Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol.*, 27:233-240.
35. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspari L. et al. (2000) The Effects of Tramadol and Morphine on Immune Responses and Pain After Surgery in Cancer Patients. *Anesthesia&Analgesia*, 90(6):1411-1414.

Лісний І.І.¹, Сидор Р.І.², Храновська Н.М.², Скачкова О.В.², Катриченко М.О.².

РОЛЬ РІЗНИХ ГРУП АНАЛГЕТИКІВ В БЕЗПЕЦІ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ ОНКОХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

¹Науково-дослідне відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, Київ, ²Науково-дослідна лабораторія експериментальної онкології, Національного інституту раку, Київ

У статті наводяться результати дослідження впливу періопераційного знеболювання анальгетиками омнопон, декскетопрофеном та налбуфіном на деякі показники стану клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки, яким проведена нефректомія або резекція нирки. Встановлено, що при використанні декскетопрофену та налбуфіну післяопераційна імуносупресія носить менш виражений характер у порівнянні з використанням омнопону, що проявляється більш стабільним рівнем імункомпетентних клітин, збільшенням кількості натуральних кілерних клітин і їх цитотоксичної активності.

Ключові слова: омнопон, декскетопрофен, налбуфін, іммуна система, нирково-клітинний рак.

Lisnyy I.I.¹, Sydor R.I.², Khranovska N.N.², Skachkova O.V.², Katrychenko M.O.¹

THE ROLE OF THE DIFFERENT GROUPS OF ANALGESICS IN THE SAFETY OF PERIOPERATIVE ANALGESIA OF PATIENTS WITH CANCER

¹ Department anesthesiology and intensive therapy of National Cancer Institute of Ukraine, Kiev, ² Laboratory of experimental oncology of National Cancer Institute of Ukraine, Kiev.

Present article investigates the influence of perioperative analgesia with dexketoprofen, omnopon and nalbuphine on some parameters of cell-mediated immune response in renal cancer patients undergoing partial or radical nephrectomy. It had been shown that analgesia with dexketoprofen and nalbuphine results in less severe postoperative immunosuppression than analgesia with omnopon. Thus, patients treated with dexketoprofen had higher levels stability, quantity and cytotoxic activity of NK cells.

Key words: omnopon, dexketoprofen, nalbuphine, immune system, renal cell carcinoma.