УДК 616.22-006-089.87-089.5:612.017:615.211:615.37 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283264

Ю.Ю. Кобеляцький,
І.О. Шкітак *

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННОГО СТАНУ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТОТАЛЬНОЇ ЛАРИНГЕКТОМІЇ

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49000, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
**e-mail: shkitak.inna@gmail.com*

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 2. С. 85-92
Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(2):85-92

Ключові слова: *техніка знеболювання, анестетик, імуносупресія, тотальна ларингектомія*
Key words: *anesthetic technique, anesthetic agent, immunosuppression, total laryngectomy*

Реферат. Дослідження імунного стану при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії. Кобеляцький Ю.Ю., Шкітак І.О. *Особливості оперативних втручань при злоякісних новоутвореннях гортані, їх травматичність, побічні наслідки застосування опіоїдів потребують пошуку оптимізації анестезії та періопераційної аналгезії, спрямованих на зменшення хірургічно та анестезіологічно індукованої імуносупресії і пов'язаних з нею негативних наслідків. Мета: дослідити імунний стан хворих на рак гортані при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії та оцінити зв'язок періопераційної імуносупресії із застосуванням різних ад'ювантних компонентів аналгезії (дексмедетомідину та лідокаїну). У дослідження було включено 100 хворих з раком гортані T_3-$4N_0$-$3M_0$, яким проводилася тотальна ларингектомія. Пацієнтів рівномірно, зіставно за основними клінічними та віково-статевими характеристиками ($p>0,05$) було розподілено на 4 групи дослідження ($n=25$) залежно від застосування ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії: у I групі вони не застосовувалися, використовувалися лише опіоїдні анальгетики, у II групі використовувався лідокаїн, у III групі – дексмедетомідин, у IV групі – як лідокаїн, так і дексмедетомідин. Дослідження маркерів імунного стану (лейкоформули, ІЛ-2 та ФНП-а) проводилися на 1, 2, 5 та 7-му добу після операції. Статистичний аналіз проводився за допомогою STATISTICA (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA), включав параметричну та непараметричну, описову й аналітичну статистику, параметричний і непараметричний дисперсійний аналіз, ANOVA повторних вимірів з оцінкою ступеня впливу незалежного фактора на досліджувану ознаку. Було визначено відносно стабільний стан клітинного імунітету та певну супресію гуморального імунітету після тотальної ларингектомії. Імуносупресія найбільшою мірою проявлялася на 2-гу добу після оперативного втручання в I групі зі стандартною опіоїдною анестезією. Найкращі показники імунного стану визначалися в IV групі дослідження. Спосіб анестезії мав найбільший вплив на стан імуносупресії (за ФНП-а) на 2-гу добу після оперативного втручання – $K=30,9\%$ ($p<0,001$) та спостерігався протягом тижня після операції. Установлено, що лідокаїн та дексмедетомідин, як ад'ювантні компоненти мультимодальної анестезії тотальної ларингектомії, при сумісному застосуванні призводили до меншої імуносупресії, сприяли кращим темпам відновлення імунного статусу хворих на рак гортані порівняно зі стандартними підходом із застосуванням опіоїдів.*

Abstract. Study of the immune state in different variants of anesthetic support for total laryngectomy. Kobelyatskyi Yu.Yu., Shkitak I.O. *Peculiarities of operative interventions for malignant neoplasms of the larynx, their traumatic nature, and side effects of opioid use require the search for optimization of anesthesia and perioperative analgesia aimed at reducing surgically and anesthetically induced immunosuppression and related negative consequences.Aim: to investigate the immune status of laryngeal cancer patients with different options of anesthetic support for total laryngectomy and to evaluate the relationship between perioperative immunosuppression and the use of various adjuvant components of analgesia (dexmedetomidine and lidocaine).100 patients with T3-4N0-3M0 laryngeal cancer who underwent total laryngectomy were included in the study. Patients were evenly and comparably divided into 4 research groups (n=25) based on the main clinical and age-sex characteristics (p>0.05) depending on the use of adjuvant components of multimodal anesthesia: in the group 1 they were not used, only opioid analgesics, in group II – lidocaine was used, in group III – dexmedetomidine, and in group IV – both lidocaine and dexmedetomidine. Studies of markers of the immune state (leucoformula, IL-2 and TNF-α) were carried out on the 1st, 2nd, 5th and 7th days after surgery. Statistical analysis was carried out using*

STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., USA, license number AGAR909E415822FA), it included parametric and non-parametric, and analytical statistics, parametric and non-parametric variance analysis descriptive of ANOVA, repeated measurements with an assessment of the degree of influence of an independent factor on the studied characteristic. A relatively stable state of cellular immunity and a certain suppression of humoral immunity after total laryngectomy was determined. Immunosuppression was most evident on the 2nd day after surgery in the group 1 with standard opioid anesthesia. The best indicators of the immune state were determined in group IV of the study. The method of anesthesia had the greatest influence on the state of immunosuppression (according to TNF-a) on the 2nd day after surgery – K=30.9% (p<0.001) and was observed within a week after surgery. Lidocaine and dexmedetomidine, as adjuvant components of multimodal anesthesia for total laryngectomy, when used together led to less immunosuppression, contributed to better rates of recovery of the immune status of laryngeal cancer patients compared to the standard approach with the use of opioids.

Злоякісні новоутворення голови та шиї часто потребують складних і тривалих абляційних операцій, комплексної реконструкції м'яких тканин і кісток. Посприяти збереженню функцій цих пацієнтів та прискорити їх одужання здатні мультимодальні підходи до періопераційного анестезіологічного забезпечення [1].

Мультимодальна аналгезія (ММА) – підхід, призначений для зменшення або припинення використання опіоїдів у хірургічних пацієнтів, що включає одночасне використання більше ніж одного способу контролю болю для досягнення ефективного знеболення [2].

Значення ММА в періопераційному періоді в онкохірургії полягає в забезпеченні адекватної анестезії, у запобіганні післяопераційній гіпералгезії та хронізації гострого післяопераційного болю, у попередженні періопераційної імуносупресії, яка в післяопераційному періоді може нести загрозу не лише гнійно-септичних ускладнень, а й метастазування [3, 4, 5].

Особливості оперативних втручань при злоякісних новоутвореннях гортані, їх травматичність, побічні наслідки застосування опіоїдів потребують пошуку оптимізації анестезії та періопераційної аналгезії, спрямованих на зменшення хірургічно та анестезіологічно індукованої імуносупресії і пов'язаних з нею негативних наслідків [6, 7].

ММА стає все більш популярною стратегією, яка може зменшити залежність від опіоїдів для лікування післяопераційного болю, нівелювання негативного впливу опіоїдів, зменшення післяопераційної імуносупресії. Зв'язок між тотальною ларингектомією та імуносупресією, спричиненою анестетиками, залишається невирішеним питанням. На сьогодні немає одностайної думки щодо застосування нових ад'ювантних компонентів при хірургічних втручаннях у пацієнтів з раком гортані, що й зумовило актуальність проведеного дослідження.

Мета – дослідити імунний стан хворих на рак гортані при різних варіантах анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії та оцінити зв'язок періопераційної імуносупресії із застосуванням різних ад'ювантних компонентів аналгезії (дексмедетомідину та лідокаїну).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 100 хворих (переважно чоловіків – 97 осіб) віком 63,5 (95% ДІ 62,1-64,9) року з раком гортані T_3-$4N_0$-$3M_0$, яким проводилася тотальна ларингектомія у відділенні отоларингології № 2 (онкологічному) Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова протягом 2019–2021 рр.

Усі обстежені були включені до дослідження після надання особистої поінформованої письмової згоди. Дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації та інших міжнародних і національних документів щодо біоетичних принципів наукових досліджень (витяг з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ № 6 від 04.10.2019 р.).

Пацієнтів рівномірно, зіставно за основними клінічними та віково-статевими характеристиками ($p>0,05$) було розподілено на 4 групи дослідження (n=25) залежно від застосування ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії (табл. 1). Суттєвих розбіжностей між групами за тривалістю оперативного втручання, яке в середньому становило 121,9 (95% ДІ 116,4-127,3) хвилини, та використаними ад'ювантами компонентами знеболювання не спостерігалося ($p>0,05$).

Під час оперативного втручання базове анестезіологічне забезпечення пацієнтів (I група) проводилось з використанням стандартних доз опіоїдів: у премедикацію за 40 хвилин до операції вводили внутрішньом'язово розчин сибазону 10 мг, атропіну 1 мг, декскетопрофену 50 мг. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005% – 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг болюсно, після чого проводилась інтубація трахеї через трахеостому. Підтримувалась анестезія внутрішньовенно (в/в) безперервним введенням пропофолу через перфузор зі швидкістю 4-12 мг/кг/год. Знеболення фентанілом 0,005% – 2 мл за потребою.

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Таблиця 1

Характеристика анестезіологічного забезпечення при тотальній ларингектомії в обстежених хворих

Характеристики Me (25 %; 75 %)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	*p* рівень
Ад'ювантні компоненти	**-**	**Лідокаїн**	**Дексмедетомідин**	**Лідокаїн + дексмедетомідин**	**-**
Пропофол, мг	**1200 (1000; 1400)**	**1200 (1000; 1350)**	**1100 (1000; 1200)**	**1000 (900; 1200)**	***p=0,368***
Фентаніл 0,005 %, мл	**10,0 (8,0; 10,0)**	**8,0 (6,0; 10,0)**	**8,0 (6,0; 8,0)**	**4,0 (2,0; 4,0)**	$p_{I\text{-}IV}<0,001$ $p_{II\text{-}IV}<0,001$ $p_{III\text{-}IV}<0,001$
Лідокаїн, мг	**-**	**240,0 (160,0; 240,0)**	**-**	**180,0 (160,0; 240,0) мг**	$p_{II\text{-}IV}=0,441$
Дексмедетомідин, мкг	**-**	**-**	**0,6 (0,5; 0,6)**	**0,5 (0,5; 0,6)**	$p_{III\text{-}IV}=0,121$

Примітки: індекс біля *p* рівня – номер групи; *p* – розбіжності між групами при попарних порівняннях за U-критерієм Манна-Уїтні; при множинних – за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса з попарними післятестовими порівняннями за критерієм Данна.

Хворим II-IV групи в премедикацію за 40 хвилин до операції призначався атропін 1 мг, декскетопрофен 2 мл в/м, розчин сибазону 0,5% – 2 мл в/м. Хворим II групи вводився болюс лідокаїн 1,5 мг/кг в/в, з подальшою його інфузією в дозі 1,5 мг/кг/год, індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005% 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг. У хворих III групи за 20 хв. до оперативного втручання проводилася інфузія дексмедетомідину зі швидкістю 0,5 мкг/кг/год. Індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005% 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг болюсно, з подальшою інфузією дексмедетомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год. Хворим IV групи індукція проводилась пропофолом 1,5-2 мг/кг болюсно, фентаніл 0,005% 2 мл, прекураризація – 10 мг рокуронію бромідом, релаксація – сукцинілхолін 1,5-2 мг/кг продовжували інфузію дексмедетомідину зі швидкістю 0,4-0,5 мкг/кг/год. Протягом усього оперативного втручання проводилась інфузія лідокаїну 1 мг/кг/год.

Внутрішньовенне застосування лідокаїну проводилося з урахуванням його потенційних переваг у контексті знеболювального, протизапального та імуномодулюючого ефекту, з огляду на безпеку, токсичність та медико-правові обмеження [8].

Інтраопераційно проводили моніторинг показників серцево-судинної та дихальної систем з вимірюванням неінвазивного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень кожні 5 хвилин, електрокардіограми. Контроль глибини анестезії проводився за моніторингом біспектрального індексу BIS [9]. Інтраопераційний контроль болю проводився на основі змін індексу аналгезії і ноцицепції ANI [9], контроль післяопераційного болю – за візуально-аналоговою шкалою. У разі виникнення гемодинамічної реакції та змін індексу ANI вводилися наркотичні анальгетики, а саме розчин фентанілу 0,005% мл. Найменші його витрати були в IV групі порівняно з іншими групами дослідження (*p<0,001*).

Лабораторні дослідження проводилися на 1, 2, 5 та 7-му добу після проведеного оперативного втручання. Як маркери імунного стану використовувалися лейкоформула, інтерлейкін 2 (ІЛ-2) та фактор некрозу пухлин (ФНП-α). Їх вміст досліджувався в клініко-діагностичній лабораторії КП Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, яка працює за стандартом ISO 15189; використовувався метод імуноферментного аналізу (аналізатор StatFax 2100, виробництва США) з використанням реагентів ТОВ «Вектор-Бест-Україна».

Статистичний аналіз включав параметричну та непараметричну, описову й аналітичну статистику. Методи застосовувалися залежно від кількості порівнюваних груп та від наявності/відсутності нормального розподілення кількісних ознак (перевірка за критерієм Шапіро-Уїлка).

Центральні тенденції описувалися за допомогою середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) при нормальному розподілі кількісних ознак; медіани (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%) в інших випадках.

Для порівняння двох незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння показників у групах дослідження використовувався параметричний (ANOVA) і непараметричний (Краскела-Уолліса) дисперсійний аналіз з апостеріорними післятестовими порівняннями відповідно за критеріями Тьюкі та Данна. Порівняння повторних вимірів у розрізі декількох груп проводили за дисперсійним аналізом ANOVA

повторних вимірів (Repeated measures ANOVA) з оцінкою ступеня впливу незалежного фактора на досліджувану ознаку (К, %), за значенням якого оцінювали ступінь зв'язку періопераційної імуносупресії з ад'ювантними компонентами аналгезії. Також проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). При RM ANOVA дотримувалися умов необхідності нормального розподілу даних, рівності їх дисперсій та сферичності. Результати перевірки дотримання умов сферичності здійснювалося за допомогою критерію Моучлі [10].

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного продукту STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, № ліцензії AGAR909E415822FA). Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу приймалося <5% ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені лабораторні дослідження (табл. 2) показали, що рівень лейкоцитів, нейтрофілів, паличкоядерних лейкоцитів суттєво зростає на 2 добу після оперативного втручання у всіх групах дослідження ($p<0,001$), окрім II групи, де підвищення паличкоядерних лейкоцитів не набуло статистично значущого рівня. Показники в середньому перевищують нормативні значення, що пояснюється стресовою реакцією на оперативне втручання, та мають тенденцію до нормалізації на 5–7-му добу після операції, однак є переважно більшими за рівень початкового обстеження.

Таблиця 2

Середні рівні показників загального аналізу крові обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії

Показники M (SD)	I група (n=25)	II група (n=25)	III група (n=25)	IV група (n=25)	p рівень
Лейкоцити (Г/л) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	7,96 (1,98)	8,26 (2,19)	7,65 (2,23)	7,39 (1,81)	p=0,478
2 доба	12,36 (3,45)***	11,95 (2,46)***	12,23 (2,32)***	12,09 (1,47)***	p=0,947
5 доба	9,35 (3,49)$^{***/\#}$	9,3 (2,5)***	9,49 (2,0)$^{***/\#\#}$	9,4 (1,52) $^{***/\#\#}$	p=0,994
7 доба	9,45 (3,1)$^{\#\#}$	9,16 (2,38)	9,1 (1,93)$^{\#\#}$	9,13 (1,46)$^{\#\#\#}$	p=0,943
Нейтрофіли (%) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	63,28 (7,26)	65,04 (10,02)	61,88 (6,54)	64,2 (7,29)	p=0,533
2 доба	74,24 (7,74)***	72,6 (6,75)***	73,72 (6,29)***	74,24 (6,62)***	p=0,813
5 доба	65,36 (7,94)***	68,49 (5,92)**	67,2 (7,92)$^{***/\#}$	66,2 (9,57)***	p=0,544
7 доба	63,44 (6,96)	68,16 (7,93)	64,88 (6,59)	66,44 (8,66)	p=0,153
Паличкоядерні (%) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	2,44 (1,33)	2,68 (2,12)	3,16 (1,49)	2,4 (1,5)	p=0,337
2 доба	4,56 (2,63)***	3,44 (2,43)	5,08 (2,31)***	4,26 (1,64)***	p=0,087
5 доба	3,68 (2,51)$^{*/\#\#}$	2,72 (1,54)	3,76 (1,69)**	3,24 (1,02)$^{*/\#}$	p=0,149
7 доба	3,64 (2,91)$^{\#}$	2,8 (1,38)	3,24 (1,59)	3,02 (0,86)	p=0,425
Лімфоцити (10^9/л) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	24,82 (5,63)	25,48 (7,47)	26,48 (7,7)	26,14 (7,08)	p=0,843
2 доба	14,12 (6,15)***	15,8 (4,38)***	15,92 (5,31)***	15,72 (5,55)***	p=0,600
5 доба	19,97 (7,1) ***/##	18,21 (5,56)$^{\#\#\#}$	20,0 (7,82)$^{\#\#}$	21,8 (7,07)	p=0,346
7 доба	20,96 (5,09)$^{\#\#}$	18,96 (6,4)$^{\#\#}$	21,4 (8,49)$^{\#}$	23,68 (7,55)	p=0,132
Моноцити (%) у відповідну добу після оперативного втручання					
1 доба	9,22 (2,06)	6,8 (3,06)	7,72 (2,94)	6,78 (3,26)	$p_{I\text{-}II}$=0,036 $p_{I\text{-}IV}$=0,033
2 доба	8,08 (3,0)*	9,0 (3,58)**	10,4 (3,51)***	9,7 (2,63)**	p=0,072
5 доба	9,52 (3,07)	10,98 (3,64)$^{*/\#\#\#}$	9,88 (3,64)$^{\#\#\#}$	10,78 (3,05)$^{\#\#\#}$	p=0,361
7 доба	8,08 (3,0)*	9,84 (4,93)$^{\#\#}$	7,68 (3,16)**	9,92 (3,08)$^{\#\#}$	p=0,058

Примітки: p – розбіжності між групами за ANOVA; попарні порівняння за критерієм Тьюкі; індекс біля p рівня – номер групи; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$порівняно з попереднім обстеженням;$^{\#}$ – $p<0,05$; $^{\#\#}$ – $p<0,01$, $^{\#\#\#}$ – $p<0,001$ порівняно з початковим обстеженням.

На умовах ліцензії CC BY 4.0

Розбіжностей між групами не відзначалося за рівнем лейкоцитів, нейтрофілів, сегментоядерних лейкоцитів у всі періоди обстеження ($p>0,05$). Отже, можна стверджувати, що застосування досліджуваних ад'ювантих компонентів знеболювання суттєво не вплинуло на характер клітинного імунітету.

Щодо рівня лімфоцитів, то імунна відповідь організму на тотальну ларингектомію характеризувалася лімфопенією, найбільш вираженою на 2-гу добу після операції ($p<0,001$ порівняно з обстеженням у 1-шу добу) у всіх групах обстеження. Незважаючи на те, що між групами порівняння в цей період не було визначено статистично значущих розбіжностей ($p=0,600$), найменший рівень лімфоцитів спостерігався в I групі зі стандартною анестезією порівняно з групами ММА. Щодо темпів відновлення до початкового рівня, то через тиждень після операції середній рівень лімфоцитів у IV групі, на відміну від інших груп порівняння, не показав розбіжностей з результатами обстеження в 1 добу ($p=0,187$), тоді як в інших групах залишався суттєво меншим за початкові значення ($p<0,05$). Це свідчить про більш швидку компенсацію післяопераційної лімфопенії при застосуванні лідокаїну та дексмедетомідину як ад'ювантих компонентів знеболювання порівняно зі стандартною схемою застосування опіоїдів.

Частка осіб з лімфопенією через тиждень після втручання становила 24,0% в I групі дослідження, тоді як у II і III – 40,0%, а в IV – 20,0% ($p=0,189$).

Динаміка рівня моноцитів у групах дослідження повторювала тенденції змін рівня лімфоцитів, при цьому значення показників коливалося переважно в межах нормативних значень. Щодо розбіжностей між групами, то було визначено початково вищий рівень моноцитів у I групі порівняно з II та IV ($p<0,05$), при цьому через тиждень після втручання розбіжностей між групами не спостерігалося, що опосередковано вказує на кращі темпи відновлення імунітету в зазначених групах.

Динаміка середнього рівня інтерлейкіну 2 після тотальної ларингектомії (рис. 1) характеризувалася імуносупресією, яка найбільшою мірою проявлялася на 2-гу добу після операції та тривала до 5-ї доби, з нормалізацією до початкових значень через тиждень після втручання.

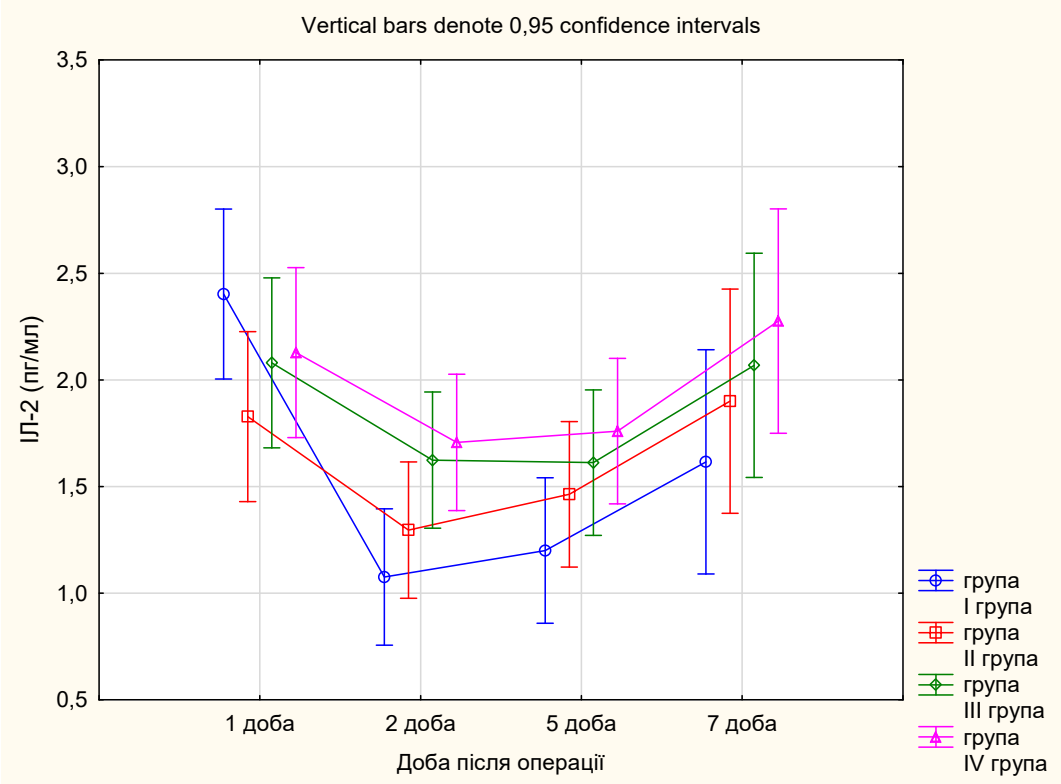

Рис. 1. Динаміка середнього рівня інтерлейкіну 2 (пг/мл) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (M, 95% ДІ)

Треба зазначити, що статистичні розбіжності в динаміці спостерігалися переважно в I групі дослідження ($p<0,05$ порівняно з початковим обстеженням), тоді як в інших групах вони не сягали статистично значущого рівня ($p>0,05$, окрім зменшення показника на 2 добу в II групі).

Щодо порівняння груп, то найменший рівень ІЛ-2 у період з 2-ї до 7-ї доби спостерігався в І групі дослідження, найбільший – у ІІІ та ІV групах, де як ад'ювантний компонент застосовувався дексмедетомідин, розбіжності набували статистично значущого рівня на 2-гу добу спостереження ($p<0,05$).

За фактором некрозу пухлин (рис. 2), на відміну від інших імунологічних показників, спостерігалися розбіжності між групами у всі періоди обстеження, окрім початкового. На 2-гу добу обстеження визначався статистично суттєво нижчий рівень показника в І та ІІ групах дослідження порівняно з ІV групою ($p<0,05$); на 5 та 7-му добу – у І, ІІ та ІІІ групах порівняно з ІV групою ($p<0,05$). Найгірша динаміка показника спостерігалася в І групі, оскільки фактор некрозу пухлин несуттєво, але зменшувався і на 7-му добу після втручання.

Ураховуючи найбільші розбіжності між групами, отримані за показником ФНП-α, з ним було проведено ANOVA повторних вимірів, результати якого представлено в таблиці 3.

Динаміка ФНП-α у цьому виді аналізу розглядається як окремий чинник, а група – як чинник, що відбиває спосіб анестезіологічного забезпечення. Як окремо, так і разом зміни в динаміці фактора некрозу пухлин та застосований спосіб анестезії набули статистично значущого рівня ($p<0,01$), отже вони взаємодіють і сумісно впливають на імунологічний стан хворого.

Визначався ступінь впливу застосованого підходу до анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (К) на варіабельність ФНП-α, що відбивав наявну післяопераційну імуносупресію. На першу добу після оперативного втручання значення впливу анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії на середній рівень ФНП-α було найменшим – К=12,2% ($p=0,001$). Спосіб анестезії мав найбільший вплив на стан імуносупресії (за ФНП-α) на 2-гу добу після оперативного втручання – К=30,9% ($p<0,001$); вплив зберігався на 5-ту – К=16,6% ($p<0,001$) і 7-му – К=16,8% ($p<0,001$) добу після операції. Отже, можна відзначити суттєвий вплив характеру анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії на імунний стан хворих протягом тижня після операційного втручання.

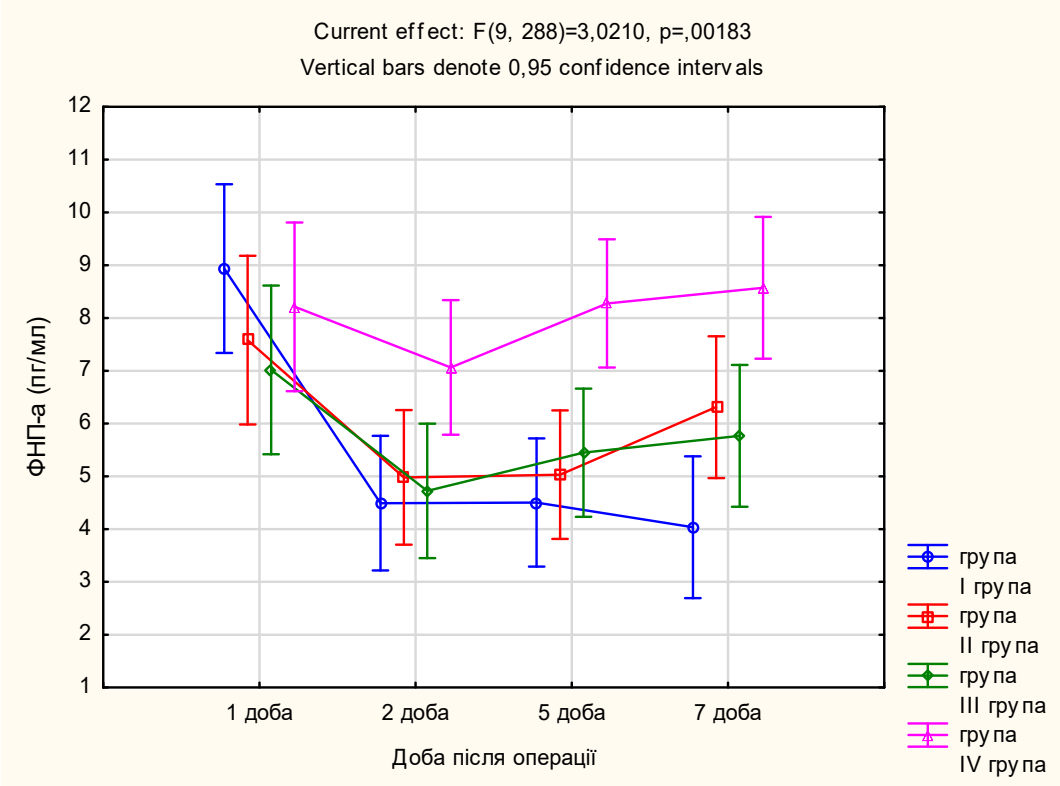

Рис. 2. Динаміка середнього рівня фактора некрозу пухлин (пг/мл) у групах обстежених пацієнтів після тотальної ларингектомії (М, 95 % ДІ)

Оцінка впливу схеми аналгезії (за належністю до певної групи дослідження) на періопераційну імуносупресію (за рівнем імунологічних показників) показала наявність зв'язку між групою дослідження та рівнем інтерлейкіну 2 (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r_s=0,30; $p=0,002$),

На умовах ліцензії CC BY 4.0

рівнем фактора некрозу пухлин (r_s=0,23; *p=0,019*) на 2-гу добу після операції; на 5-ту добу відповідно з ІЛ-2 (r_s=0,27; *p=0,007*) та ФНП-α (r_s=0,38; *p<0,001*); на 7 дубу – з ФНП-α (r_s=0,41; *p<0,001*). Це є свідченням впливу застосованої схеми анестезії на імунний стан пацієнтів, переважно на рівень ІЛ-2 та ФНП-α, після тотальної ларингектомії передусім на 2–5 добу після втручання.

Таблиця 3

Оцінка впливу анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії (за групами дослідження) на середній рівень ФНП-α (пг/мл) в обстежених пацієнтів (за результатами RM-ANOVA)

Джерела варіабельності	Сума квадратів	Число ступенів свободи (df)	Середні квадрати	F	*p*
Вільний член	**15923,92**	**1**	**15923,92**	**708,09**	***<0,001***
Група	**406,86**	**3**	**135,62**	**6,03**	***0,001***
Похибка	**2158,89**	**96**	**22,49**		
Динаміка ФНП-α	**389,80**	**3**	**129,93**	**15,70**	***<0,001***
Група × ФНП-α	**225,03**	**9**	**25,00**	**3,02**	***0,002***
Похибка	**2383,63**	**288**	**8,28**		

Щодо впливу окремих ад'ювантних компонентів, то було визначено наявність зворотного зв'язку рівня лімфоцитів з дозою лідокаїну (r_s=-0,27; *p=0,047*) та дексмедетомідину (r_s=-0,45; *p=0,023*) на 1-шу добу після оперативного втручання відповідно в II та III групах дослідження. Щодо інших періодів спостереження та IV групи, то не було визначено зв'язку дози ад'ювантних компонентів з рівнем імунологічних маркерів, що свідчить про доцільність запропонованого мультимодального підходу до анестезії.

Порівнюючи наші результати з іншими дослідженнями, можна стверджувати, що вони великою мірою збігаються з висновками більшості вчених. Закордонні дослідження показують, що опіоїди пригнічують функцію природних клітин-кілерів і полегшують вивільнення цитокінів, які мають пропухлинні та імуносупресивні властивості, безпосередньо модулюють інвазію та проліферацію ракових клітин. Визначається, що лідокаїн, порівняно з опіоїдами, призводить до меншої імуносупресії, пригнічує спричинені хірургічним втручанням нейроендокринні реакції [7, 8]. У нашому дослідженні ми також визначили більш сприятливий вплив лідокаїну (II та IV групи дослідження) на рівень лімфоцитів.

Наші результати кореспондуються з висновками як закордонних, так і вітчизняних дослідників [11, 12] щодо індивідуальної ролі дексмедетомідину як ад'юванта в ММА та в комбінації з іншими препаратами при різних хірургічних втручаннях, як ефективного компонента для надійної анальгезії в періопераційному періоді.

На теперішній час наводиться все більше доказів того, що анестетики можуть безпосередньо впливати на імунну функцію та відповідні ділянки в клітинах новоутворень, щоб активувати проліферацію пухлини, інвазію, міграцію тощо. Різні анестетики мають різний або навіть протилежний вплив на протипухлинні результати на імунологічний стан пацієнтів після втручання [5]. Доведено, що лідокаїн підвищує активність клітин-кілерів [7]. Подібний позитивний ефект анестетика ми спостерігали і в нашому дослідженні в групах, де він застосовувався (II та IV групи спостереження). Вченими було доведено, що дексмедетомідин може послабляти імуносупресію в пацієнтів, яким проводять радикальні та реконструктивні операції з приводу раку голови та шиї [11]. Подібний ефект ми спостерігали в групах застосування дексмедетомідину як компонента ММА (III та IV групи спостереження). Отже, нами доведено, що стимульована хірургічним втручанням та анестезіологічною технікою імуносупресія в післяопераційний період може бути компенсована за допомогою адекватного анестезіологічного забезпечення.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення імунного стану хворих на рак гортані після тотальної ларингектомії показало наявні певні його особливості, а саме – відносно

стабільний стан клітинного імунітету та певну супресію гуморального імунітету, пік імуносупресії на 2-гу добу після втручання, тривалість її до 5-ї доби та переважання в пацієнтів, що отримували стандартну опіоїдну анестезію. Це повинно враховуватися при подальшому удосконаленні періопераційних опіоїд-зберігаючих мультимодальних стратегій.

2. Застосування мультимодального підходу до анестезіологічного забезпечення тотальної ларингектомії має значний вплив на післяопераційну імуносупресію. Використання лідокаїну та дексмедетомідину як додаткових компонентів мультимодальної анестезії сприяє зниженню рівня імуносупресії, викликаної хірургічним втручанням, і приводить до кращого відновлення імунного статусу.

3. Найкращі результати спостерігаються при комбінованому застосуванні лідокаїну та/або дексмедетомідину як ад'ювантних компонентів мультимодальної анестезії порівняно зі стандартним підходом із застосуванням опіоїдів. При цьому найкращі результати спостерігалися при їх сумісному використанні.

Внески авторів:

Кобеляцький Ю.Ю. – концептуалізація, методологія, перевірка, написання – рецензування та редагування, адміністрування проєкту;

Шкітак І.О. – формальний аналіз, дослідження, ресурси, написання – початковий проєкт, візуалізація.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):60-72.
doi: https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715

2. Hinther A, Nakoneshny SC, Chandarana SP, Matthews TW, Hart R, Schrag C, et al. Efficacy of Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Management in Head and Neck Cancer Patients. Cancers (Basel). 2021 Mar 12;13(6):1266.
doi: https://doi.org/10.3390/cancers13061266

3. Go BC, Go CC, Chorath K, Moreira A, Rajasekaran K. Nonopioid perioperative analgesia in head and neck cancer surgery: A systematic review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2022 May 9;8(2):107-17. doi: https://doi.org/10.1002/wjo2.62

4. O'Neill A, Lirk P. Multimodal Analgesia. Anesthesiol Clin. 2022 Sep;40(3):455-68.
doi: https://doi.org/10.1016/j.anclin.2022.04.002

5. Luan T, Li Y, Sun L, Xu S, Wang H, Wang J, Li C. Systemic immune effects of anesthetics and their intracellular targets in tumors. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 28;9:810189.
doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.810189

6. Zhang XY, Liang YX, Yan Y, Dai Z, Chu HC. Morphine: double-faced roles in the regulation of tumor development. Clin Transl Oncol. 2018 Jul;20(7):808-14.
doi: https://doi.org/10.1007/s12094-017-1796-x

7. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. J Transl Med. 2018 Jan 18;16(1):8.
doi: https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7

8. Lee IW, Schraag S. The Use of Intravenous Lidocaine in Perioperative Medicine: Anaesthetic, Analgesic and Immune-Modulatory Aspects. J Clin Med. 2022 Jun 20;11(12):3543.
doi: https://doi.org/10.3390/jcm11123543

9. Chalmers A. 22 – Anesthesia and Airway Management for Oral Cancer and Microvascular Surgery. In: Maxillofacial Surgery. Brennan PA, Schliephake H, Ghali GE, Cascarini L, Livingstone C, editors. Third Edition. 2017. p. 355-73.
doi: https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6056-4.00023-X

10. Park E, Cho M, Ki CS. Correct use of repeated measures analysis of variance. Korean J Lab Med. 2009 Feb;29(1):1-9.
doi: https://doi.org/10.3343/kjlm.2009.29.1.1

11. Huang L, Qin C, Wang L, Zhang T, Li J. Effects of dexmedetomidine on immune response in patients undergoing radical and reconstructive surgery for oral cancer. Oncol Lett. 2021 Feb;21(2):106.
doi: https://doi.org/10.3892/ol.2020.12367

12. Mynka NV, Kobeliatskyi JuJu. [The experience of using dexmedetomidine as an adjuvant of anesthesia in ophthalmic surgery]. Medicni perspektivi. 2021;26(1):128-35. Ukrainian.
doi: https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227950

Стаття надійшла до редакції
02.04.2023

На умовах ліцензії CC BY 4.0