

УДК 616-006-053.2-092:614.23/25:616-089.5-089.163

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.4.2022.1498>

Снісарь В.І., Миронов Д.В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Патофізіологічні особливості онкохворих дітей. Що повинен знати та контролювати анестезіолог перед операцією

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2022;18(4):30-37. doi: 10.22141/2224-0586.18.4.2022.1498

Резюме. Актуальність. У цій статті подано огляд літератури щодо деяких патофізіологічних особливостей онкохворих дітей та дані власних спостережень. Педіатричні пацієнти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій і процедур, тому знання всіх особливостей дитячого організму перед анестезією буде визначати їх інтраопераційну стабільність і зводити до мінімуму можливі ускладнення. Анестезіологічна допомога немовлятам та дітям з онкологією вимагає підвищеної уваги до фізіологічних та психологічних змін, що відбуваються внаслідок їх захворювання та лікування. Це потребує іншого періопераційного підходу, ніж у дітей з неонкологічною патологією. **Мета дослідження:** оцінити вихідний стан гемодинаміки, вегетативної нервової системи, стресової реакції та запальної відповіді у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді. **Матеріали та методи.** Нами було обстежено 49 дітей з онкологічною патологією віком $9,02 \pm 6,05$ року, які надійшли на лікування до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР у період 2019–2021 років. Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено групу дітей, яким планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології (49 дітей порівнянної з першою групою віку). Досліджувалися показники гемодинаміки: частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, систолічний, діастолічний, середній, пульсовий тиск, ударний об'єм, хвилинний об'єм крові, загальний периферичний опір судин. Активність вегетативної нервової системи вимірювали на основі варіабельності серцевого ритму. Крім кількості циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, визначали рівень кортизолу, С-реактивного білка та інтерлейкінів (IL-6, TNF). **Результати.** Передопераційний стан у дітей з онкологічною патологією мало чим відрізняється від травматологічною патологією як за клінічним аналізом крові, так і за гемодинамічними показниками. Профіль стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування був більш виражений у дітей з онкологією, що підтверджувалося стійким сплеском кортизолу та зниженим рівнем дуже низькочастотних показників кардіоінтервалограми. А підвищення рівня прозапальних цитокінів можна пояснити наявністю хронічного запалення в дітей із раком. **Висновки.** Майбутні режими анестезії повинні оптимізувати модуляцію реакцій на стрес, і для її безпеки у педіатричних пацієнтів важливо знайти точні маркери можливого дистресу.

Ключові слова: діти; онкологічне захворювання; стрес; передопераційний стан

Вступ

Чи можна порівняти онкологічну хвору дитину з онкологічним хворим дорослим? Лише вікові особливості дитячого організму визначатимуть багато відмінностей, не кажучи вже про онкологічні захворювання, що впливають на дитину.

Під час гострої фази хвороби, ремісії або на термінальній стадії хвороби діти, які страждають на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що потребують

анестезії, тому знання всіх особливостей дитячого організму перед анестезією визначатиме їхню інтраопераційну стабільність і зводите до мінімуму можливі ускладнення.

Діти з онкологічною патологією можуть бути дуже хворими, і потенційні проблеми, що виникають під час анестезії, будуть залежати від того, наскільки уважно анестезіолог оцінив вихідний стан дитини та врахував усі можливі ускладнення анестезії.

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Миронов Денис Володимирович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mironoffdv@gmail.com; контактний тел.: +38 (066) 7268053.

For correspondence: Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; contact phone: +38 (066) 7268053.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Невід'ємним елементом безпеки анестезії є врахування прямих ефектів пухлини, токсичного впливу на організм хіміо- та променевої терапії, особливостей оперативного втручання, взаємодії ліків з хіміопрепаратами, болювого синдрому та його попереднього лікування, психологічного статусу дитини.

Анестезіолог, оглядаючи цих дітей, повинен мати уявлення про численні дії пухлини, токсичність терапії, тяжкі супутні захворювання та психосоціальну вразливість, щоб найкращим чином сформулювати план анестезії, який відповідає пацієнту та типу процедури або операції [1].

Анестезіологічна допомога немовлятам та дітям з онкологією вимагає підвищеної уваги до фізіологічних та психологічних змін, які відбуваються внаслідок їх захворювання і лікування, та потребує іншого періопераційного підходу, ніж у дорослих. Зміни, що відбуваються в організмі дорослих, екстрапольовані на дитину, повинні інтерпретуватися з обережністю, оскільки ефекти пухлини, токсичності терапії, значні супутні захворювання та психосоціальна вразливість у дітей мають свої особливості [2].

Залежно від локалізації та виду онкологічного захворювання спостерігаються і більш виражені зміни в тих органах та системах, які порушені злоякісною пухлиною. При обстеженні дитини зі злоякісним новоутворенням середостіння анестезіолог повинен зрозуміти точну його локалізацію, оскільки можлива обструкція дихальних шляхів та колапс судинних структур, особливо при зміні положення пацієнта інтраопераційно [3].

Утруднене дихання часто зустрічається у дітей з онкологічними захворюваннями та є важливою причиною госпіталізації таких пацієнтів у педіатричне відділення інтенсивної терапії [4, 5]. Дихальні розлади можуть виникнути як при діагностиці ракової пухлини — у низці випадків будучи її єдиним симптомом, так і внаслідок лікування, перебігу та ускладнень патологічного процесу [6].

Як синдром верхньої порожнистої вени, так і синдром верхнього середостіння викликані проблемами простору, вторинними щодо зростання пухлини в порожнині з обмеженою розтяжністю (грудна клітка, середостіння та ділянка шиї). Клінічно це може проявлятися прогресуючою задишкою та ортопноє. Діти можуть страждати від головного болю, нечіткості зору, дискомфорту у шиї та болю у грудях [7]. Також можлива наявність плеврального та перикардального випоту, пов'язаного з недостатнім венозним поверненням та порушенням скорочувальної здатності серця [8].

За наявності гіперлейкоцитозу часто спостерігаються задишка та гіпоксемія внаслідок порушення газообміну, спричиненого ураженням судин. А підвищення тиску в легневих капілярах внаслідок застою крові, що утворився, може сприяти розвитку правосторонньої серцевої недостатності навіть за відсутності тяжкого ураження легень [9].

Необхідно також брати до уваги, що лікування онкологічного захворювання призводить до часткового або повного пригнічення імунітету хворого [4]. Це, у свою чергу, збільшує ризик розвитку інфекцій, особли-

во у дітей з нейтропенією [10]. Таким чином, анестезіолог, оцінюючи систему дихання, визначає ступінь дисфункції легень або дихальних шляхів, що виникає за наявності об'ємних утворень у грудній порожнині (типово для тератоми та гангліоневроми), або часткову чи повну обструкцію верхніх дихальних шляхів (назальна фіброма, гемангіома, фіброматоз або лімфома) [4, 5]. Усе це має визначити інтраопераційну респіраторну підтримку та вибір методів забезпечення прохідності дихальних шляхів [11, 12].

Діти з онкологічними захворюваннями часто мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і цей ризик у періопераційному періоді необхідно розуміти. При діагностиці та лікуванні раку у дітей можливі численні гострі серцево-судинні захворювання, у тому числі новоутворення переднього середостіння, тампонада, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія та серцева недостатність [13]. При раку у дітей значно частіше зустрічаються кардіоміопатії, серцева недостатність, вади серця, захворювання перикарда, ішемії та аритмії [14].

Численні дослідження показали, що систолічна функція лівого шлуночка може погіршуватися в результаті кардіотоксичного хімотерапевтичного лікування. У літературі повідомлялося, що циклофосфамід, фторурацил, алкалоїди барвінку, цитарабін, кладрибін, аспарагіназа, паклітаксел, трастузумаб, етопозид, теніпозид і пентостатин мають кардіотоксичний ефект [15, 16]. Симптоматична серцева недостатність після терапії антрациклінами рідко зустрічається у дитячому віці. В одному дослідженні ехокардіографія не показала значного зниження серцевого індексу під час анестезії для розміщення центральної лінії у дітей, які отримували лікування антрацикліном, порівняно з тими, хто його не отримував.

Вплив опромінення грудної клітки на серце може бути значним, і він посилюється під час введення будь-яких кардіотоксичних хімотерапевтичних препаратів. Необхідно звертати увагу на такі клінічні симптоми, як ортопноє, набряки верхньої частини тіла (ознаки синдрому верхньої порожнистої вени), стридор, хрипи [15, 16]. Щодо результатів діагностичної візуалізації, це трахеальна, бронхіальна або ларингеальна компресія, стиснення магістральних судин, обструкція верхньої порожнистої вени, обструкція відтоку легеневої артерії, шлуночкова дисфункція, перикардальний випіт [17, 18]. У цілому, якщо у дитини за даними ехокардіографії виявлене зниження серцевої функції, слід бути обережним при введенні анестетиків з негативною інотропною дією.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні та терапевтичних можливостях за злоякісних новоутворень у дітей, хвороби серця залишаються найбільш поширеною неонкологічною причиною смерті у хворих на рак у дитячому віці, пов'язаною з лікуванням [13]. Усе частіше молекулярно-спрямовані агенти, включаючи низькомолекулярні інгібітори, запроваджуються в педіатричну онкологію. Гострі та хронічні ризики, пов'язані з цими новими терапевтичними варіантами у дітей, ще не досить добре описані. До того ж радіа-

ційно-індукована кардіотоксичність може вплинути на будь-який компонент серцево-судинної системи, викликаючи перикардальні випоти, перикардит, кардіоміопатію, клапанний фіброз, порушення провідності та ішемічну хворобу серця [19, 20].

Діти, хворі на рак, відчувають безліч супутніх симптомів, пов'язаних з діагностикою та лікуванням. Вони відчувають фізичні та емоційні страждання, які впливають на їх самопочуття та фізичну форму. Так, Anna Lewandowska зі співавт. [21], обстеживши 520 дітей з онкологічними захворюваннями, відзначила, що 61 % відчували тривогу, 58 % хворих скаржилися на біль, 69 % усіх респондентів вказували на тяжку депресію. Більшість дітей та підлітків (82 %) з діагнозом «неопластична хвороба» мають безліч проблем та стресів у всіх сферах життя. Тому з метою дослідження наявності стресу в організмі дітей із перенесеною онкологічною патологією Claire Berger зі співавт. [22] проводили оцінку активності вегетативної нервової системи (ВНС), вимірюючи індекси варіабельності серцевого ритму. Результати показали значну дисфункцію ВНС у дітей, які перенесли рак, порівняно зі здоровими дітьми. Проведення вегетативного скринінгу дозволить виявити дисфункцію ВНС у дітей із різними видами онкологічної патології, а також шкідливі ефекти лікування. Особливо аналіз варіабельності серцевого ритму важливо проводити у передопераційному періоді, щоб оцінити стрес або тривожність у дітей перед оперативним лікуванням.

Дослідження природи, частоти та кореляції стресорів, пов'язаних з раком, з якими стикаються діти, хворі на рак, та їх батьки, може надати важливу інформацію про індивідуальні відмінності у ризику психологічного дистресу та психосоціальні втручання, що допомагають впоратися з цими стресорами. Більшість авторів досліджували стресові життєві події, які не пов'язані з раком. Однак деякі ранні роботи безпосередньо були зосереджені на стресорних факторах, пов'язаних з раком, у дітей, які проходили лікування [23, 24] або без лікування [25]. Результати цих досліджень були неоднозначними, оскільки деякі роботи припускали, що у дітей стрес унаслідок онкологічних захворювань не був пов'язаний з фізіологічним дистресом [23], тоді як інші автори виявили, що стрес, який виникає, більше обумовлений високим рівнем негативного афекту [25].

Стресові реакції функціонально необхідні, щоб захистити гомеостаз організму під час зміни внутрішніх та зовнішніх реакцій та подразників [26, 27]. У літературі добре описані моделі стресу в усіх вікових періодах як несприятливі наслідки дитячих травм, оперативних втручань, однак практично відсутні дані, які б показували особливості хронічного стресу при дитячих онкологічних захворюваннях [28].

Сигнальна відповідь, викликана неврологічним тригером, складається з трьох різних систем, що перебиваються: активація ВНС у стовбурі мозку, викид у кровообіг катехоламінів, активація гіпофіза для вивільнення адренкортикотропного гормону. Сигнали через катехоламіни та глюкокортикоїди відповідальні за фізіологічні та афективні переживання стресу.

Вторинна передача сигналів відбувається за рахунок запальних факторів, які зумовлюють короткострокові та довгострокові ефекти стресу. Біомедіатори запалення, цитокіни можуть утворюватися за допомогою активації нейтрофілів та інших імунних клітин [29]. У короткостроковій перспективі це спонукає імунну систему захищати організм від потенційної травми, але в довгостроковій перспективі може сприяти зниженню імунної функції, погіршенню загоєння тканин і хронічному запаленню, а також фізіологічним і психологічним порушенням [30].

Тому психонейроімуннологічна оцінка дитини, її психологічного та поведінкового стану є обов'язковою у передопераційному періоді [31]. Дані останніх кількох десятиліть показали, що нервова система може модулювати проліферацію та метастазування пухлинних клітин декількома шляхами, у тому числі парасимпатичними та чутливими нервами. Ці дані свідчать про те, що як гуморальні, так і нервові шляхи передають сигнали від клітин пухлин до мозку і що мозок модулює зростання пухлини в периферичних тканинах [32].

Таким чином, важливо зазначити, що більшість досліджень, які вивчають взаємозв'язок між онкологічними захворюваннями та терапією, відзначають структурні та функціональні зміни, проте наслідки цих змін у контексті стресу у дітей не вивчалися. Багато неврологічних наслідків, пов'язаних з хіміотерапією, таких як зменшення об'єму білої речовини [33, 34], зміна мікроструктури гіпокампа [35] та зміна мікроструктури префронтальної кори [36], ймовірно, все ж таки впливають на неврологічний тригер і зворотний зв'язок. У дітей, які отримували краніальне опромінення, повідомлялося про наднирникову недостатність та дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Це дозволяє припустити наявність порушення у кірково-лімбічних ділянках мозку, що може у подальшому справляти ефекти на фізіологічну сигналізацію стресу.

В останнє десятиліття повідомлялося про вплив великої кількості періопераційних факторів на імунну систему у хворих на рак [37]. Усі дослідження проводилися у дорослих і можуть бути застосовні або не застосовні до поширених дитячих онкологічних захворювань. Тому ці дані слід інтерпретувати з обережністю щодо їх клінічного застосування у дітей.

Імунна система організму бореться з прогресуванням, поширенням та рецидивом раку, а хірургічний стрес і, можливо, деякі анестетики можуть пригнічувати імунну систему [38, 39], прискорюючи ріст пухлини і цим збільшуючи ризик метастатичного рецидиву. Доклінічні та клінічні дослідження показують, що анестетики та ад'юванти, які вводяться в періопераційному періоді, можуть впливати на рецидив раку та виживання [39].

Таким чином, проведений аналіз літературних даних покладений в основу оцінки передопераційного стану дітей із онкологічною патологією.

Мета дослідження: оцінити вихідний стан гемодинаміки, вегетативної нервової системи, стресової реакції та запальної відповіді у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 49 дітей з онкологічною патологією віком $9,02 \pm 6,05$ року, які надійшли на лікування до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР (генеральний директор — д.м.н., доцент О.О. Власов) у період 2019–2021 років. Серед дітей, які були під наглядом, було 24 хлопчики та 25 дівчаток. До обстеження бралися діти, яким у перспективі планувалося хірургічне лікування. Перед оперативним втручанням хіміотерапію отримували 18,4 % дітей. Розподіл дітей з онкологічною патологією наведений в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл дітей з онкологічної патологією

Нозологічна форма	Кількість пацієнтів	Отримували інтенсивну хіміотерапію
Нефробластома	7	7
Нейробластома	21	0
Пухлини м'яких тканин	4	0
Пухлини печінки	5	0
Герміногенні пухлини гонад	1	1
Герміногенні пухлини інших локалізацій	3	0
Пухлини грудної клітки	8	1
Разом	49	9

Основною метою цієї роботи була вихідна оцінка стану обстежених дітей перед проведенням оперативного лікування та анестезії. Визначення впливу онкологічного захворювання та проведеної хіміотерапії є одним із важливих моментів в обстеженні дітей перед операцією. Загальна анестезія у дітей з пухлинами створює особливі умови в їх організмі та змінює відповідь на оперативний та анестезіологічний стрес.

Під час роботи були розглянуті особливості стану дітей зі злоякісною патологією у передопераційному періоді. Анестезіолог, який дбає про дітей і бажає якісно провести наркоз у хворих з онкологічними захворюваннями, повинен знати, наскільки саме захворювання, методи обстеження, що застосовуються, а також хіміотерапевтичні препарати, променева терапія і токсичність самого пухлинного процесу впливають на організм дитини. Усе це необхідно, щоб скласти безпечний план анестезії.

Розуміння та вивчення цих проблем допомагає лікарю-анестезіологу як фахівцю правильно вибрати тактику ведення онкологічно хворих дітей та провести якісну консультацію разом із хірургом та онкологом.

Для порівняння досліджуваних показників додатково була обстежена група неонкологічних пацієнтів. Це були також 49 дітей, порівнянних за віком з першою групою. Їм планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології, а саме: видалення металокоплекції ($n = 27$), торакопластика ($n = 6$), відкриття репозиція ($n = 8$), пластика сухожилля ($n = 5$), інше ($n = 3$). З них було 36 хлопчиків та 13 дівчаток. Усі діти вважалися умовно здоровими.

Для оцінки передопераційного стану дітей, ступеня вираженості у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на майбутній стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (Hb, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі AE-600 (Японія).

Вихідне визначення показників гемодинаміки контролювалося за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), систолічний (АТсисст), діастолічний (АТдіаст), середній (САТ), пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою STARR для дітей з подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня випробовуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за варіабельністю серцевого ритму. Записи електрокардіограми (ЕКГ) використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму у часовій та частотній областях. Холтерівські вхідні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтерівського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3». Усі записи були проаналізовані з використанням програми Arnicia (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, яка підлягає оперативному лікуванню, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій, був оцінений і рівень кортизолу в плазмі.

Показники, пов'язані із запальними реакціями, є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини перед операцією і можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини, що дозволить більш цілеспрямовано спланувати майбутню анестезію. Крім кількості циркулюючих клітин крові, включаючи нейтрофіли, лімфоцити, тромбоцити, рівень С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (TNF) визначалися стандартними наборами реактивів методом імуноферментного аналізу.

Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Порівняння показників проводилося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважалися вірогідно значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дослідження крові — це один із перших тестів, які проводять для всіх майбутніх оперативних втручань. При будь-якій онкологічній хворобі загальний аналіз крові є обов'язковим, що дозволить оцінювати перебіг захворювання та вплив лікування, що проводиться. Аналізуючи всі показники крові в обстежених дітей та порівнюючи їх з травматологічною групою, ми не побачили вірогідної різниці у кількості гемоглобіну та

клітин крові (табл. 2). Однак кожен пацієнт повинен розглядатися індивідуально при прийнятті рішення про інтраопераційне відшкодування крововтрати, а також необхідність повторного аналізу крові за наявності незадовільних результатів [40]. Що стосується збільшеного вмісту загальної кількості лейкоцитів, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і СРБ, усе це говорить про реакцію організму на наявність пухлинного процесу.

Ми вже зазначали, що діти з онкологічними захворюваннями мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і цей ризик у періопераційному періоді необхідно розуміти. Однак стан загальної ге-

модинаміки нічим не відрізнявся від групи порівняння (табл. 3). Ми не очікували будь-яких серйозних змін у показниках АТ, тому що лише наявність тяжкої серцево-судинної патології або вад серця може вплинути на рівень АТ. Використання хіміотерапевтичних препаратів, напевно, впливатиме на роботу міокарда, що необхідно враховувати перед операцією [41]. Про це може свідчити наявна тахікардія.

Дисфункція вегетативної нервової системи є поширеним синдромом у пацієнтів із раком. Спираючись на попередні дані, які свідчать про те, що дисфункція вегетативної нервової системи при онкологічному захворюванні та хіміотерапії може порушувати адаптаційні

Таблиця 2. Вихідні показники загального аналізу крові, глюкози та СРБ в обстежених дітей, $M \pm SD$

Лабораторний показник крові	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
Hb, г/л	129,77 ± 15,16	129,06 ± 11,02	1,0000
Еритроцити, × 10 ¹² /л	4,18 ± 0,54	4,12 ± 0,59	0,4655
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	12,89 ± 6,27	8,61 ± 3,73	1,28 × 10 ⁻⁴
Лімфоцити, %	29,63 ± 9,04	34,55 ± 9,86	1,48 × 10 ⁻²
Паличкоядерні нейтрофіли, %	8,26 ± 5,04	7,36 ± 2,96	0,7946
Тромбоцити, × 10 ⁹ /л	268,42 ± 82,53	241,32 ± 65,48	0,1283
ШОЕ, мм/год	14,83 ± 6,01	8,02 ± 3,87	6,88 × 10 ⁻⁹
Глюкоза, ммоль/л	4,47 ± 0,95	4,64 ± 0,84	0,2657
СРБ, мг/л	17,75 ± 17,83	6,73 ± 1,98	8,20 × 10 ⁻⁷

Таблиця 3. Показники гемодинаміки в обстежених дітей, $M \pm SD$

Показник гемодинаміки	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
АТсист, мм рт.ст.	116,22 ± 15,57	117,34 ± 14,52	0,7303
АТдіаст, мм рт.ст.	76,51 ± 14,10	77,73 ± 12,77	0,6364
САТ, мм рт.ст.	89,74 ± 14,19	90,93 ± 13,28	0,6907
ПТ, мм рт.ст.	39,71 ± 7,35	39,61 ± 3,32	0,6714
ЧСС, уд/хв	101,16 ± 22,86	91,04 ± 17,52	0,0263
УО, мл	68,53 ± 11,61	67,21 ± 9,13	0,4324
ХОК, л/хв	7,10 ± 2,56	6,24 ± 1,94	0,1252
ЗПСО, дин • с • см ⁻⁵	1544,83 ± 737,02	1710,13 ± 745,48	0,2337
РВС, од.	5,54 ± 3,65	4,90 ± 2,01	0,9887

Таблиця 4. Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених хворих перед оперативним лікуванням, $M \pm SD$

Показник кардіоінтервалограми	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
TP, мс ²	1805,85 ± 582,79	2120,61 ± 516,32	5,52 × 10 ⁻³
VLF, мс ²	1003,75 ± 256,40	1448,49 ± 713,19	4,95 × 10 ⁻³
LF, мс ²	771,36 ± 201,61	786,08 ± 182,18	0,7790
HF, мс ²	494,59 ± 139,00	465,42 ± 127,27	0,2946
LF/HF	1,22 ± 0,46	1,14 ± 0,41	0,4521
SDNN, мс	65,14 ± 24,51	56,00 ± 20,23	0,0738
RMSSD, мс	56,06 ± 26,08	49,48 ± 21,06	0,2753
pNN50, %	4,14 ± 2,18	4,83 ± 1,99	0,0816

Таблиця 5. Вихідний стан рівня кортизолу, інтерлейкінів та СРБ в обстежених дітей, $M \pm SD$

Імунологічний показник крові	Група дітей з онкологічною патологією	Група дітей з травматологічною патологією	Вірогідність між групами (p)
Кортизол плазми, нмоль/л	114,58 ± 33,68	96,68 ± 22,27	0,0616
IL-6, пг/мл	3,04 ± 0,98	2,17 ± 0,88	0,0014
TNF, пг/мл	26,55 ± 8,60	8,56 ± 2,93	5,88 × 10 ⁻¹⁰
СРБ, мг/л	17,75 ± 17,83	6,73 ± 1,98	8,20 × 10 ⁻⁷

реакції організму в умовах операційного стресу і поставити під загрозу перебіг самої анестезії, ми намагалися оцінити адаптаційні реакції дитячого організму на початковому рівні та механізми його саморегуляції [42].

Проте, аналізуючи результати варіабельності серцевого ритму в онкологічних дітей та дітей групи порівняння, ми не визначили вірогідної різниці між основними показниками, що характеризують підвищену активність з боку симпатичного або парасимпатичного відділу ВНС (табл. 4). А зниження дуже низькочастотного компонента ВНС (VLF) у дітей із онкологічними захворюваннями, скоріше, характеризує зменшення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Однак у цьому випадку йдеться про складніші впливи з боку надсегментарного рівня регуляції, оскільки амплітуда VLF тісно пов'язана з психоемоційним напруженням та функціональним станом кори головного мозку. Показано, що VLF відображає церебральні ерготропні впливи на низхідні рівні та дозволяє судити про функціональний стан мозку при психогенній та органічній патології мозку [43]. Що стосується величини сумарної потужності спектра (TP), то зниження цього показника порівняно з травматологічними хворими, швидше за все, зумовлено гальмуючим низхідним впливом більш високих структур мозку, зокрема вищих вегетативних центрів гіпоталамо-гіпофізарного рівня. Це вказує на перехід управління в режим термінової мобілізації функціональних резервів та на нездатність нижчих регуляторних механізмів забезпечити нормальне функціонування окремих систем та органів [44].

Багато факторів призводять до стресу у дітей із онкологічними захворюваннями. Однак вивчення цих факторів не було завданням даного дослідження. У передопераційному періоді важливо визначити рівень вираженості стресу, а також те, чи не є цей стан наслідком фізіологічних змін у результаті пухлинного процесу.

Зростаюча кількість досліджень встановила, що прозапальні цитокіни, такі як IL-6, мають системні ефекти, які виходять далеко за рамки канонічної імунної відповіді. Цей імуномодулятор може викликати низку психічних та тривожних розладів [45]. Перевищення рівня IL-6 у дітей з онкологічними захворюваннями може свідчити про психоемоційний стрес, що підтверджується і викидом кортизолу (табл. 5).

Підвищення рівня TNF при онкологічних захворюваннях описується багатьма авторами [46, 47]. Пацієнти з раком зазнають унікальних запальних змін, вторинних щодо їх захворювання та супутнього лікування. Запальні зміни на тлі хвороби пов'язані з порушенням регуляції цитокінів, що, у свою чергу, може призводити

до депресивних симптомів [47]. Наявність хронічного запалення підтверджується і отриманими даними: у дітей з онкологічними захворюваннями рівні TNF та СРБ були у 2–3 рази вищими, ніж у групі порівняння.

Висновки

Таким чином, початковий передопераційний стан у дітей з онкологічною патологією мало чим відрізняється від пацієнтів із травматологічною патологією як за клінічним аналізом крові, так і за гемодинамічними показниками. Показники стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування були більш виражені у дітей з онкологією, що підтверджувалося стійким сплеском кортизолу та зниженим рівнем дуже низькочастотних показників кардіоінтервалограми. А підвищення рівня прозапальних цитокінів можна пояснити наявністю хронічного запалення у дітей із раком. Тому майбутні режими анестезії повинні оптимізувати модуляцію реакцій на стрес, і для її безпеки у педіатричних пацієнтів важливо знайти точні маркери можливого дистресу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu W, et al. Safe anesthesia for radiotherapy in pediatric oncology: St. Jude Children's Research Hospital Experience, 2004-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 1;71(2):491-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.044.
2. Latham GJ, Greenberg RS. Anesthetic considerations for the pediatric oncology patient--part 1: a review of antitumor therapy. *Paediatr Anaesth.* 2010 Apr;20(4):295-304. doi: 10.1111/j.1460-9592.2010.03257.x.
3. King DR, Patrick LE, Ginn-Pease ME, McCoy KS, Klopfenstein K. Pulmonary function is compromised in children with mediastinal lymphoma. *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):294-9; discussion 299-300. doi: 10.1016/s0022-3468(97)90197-4.
4. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Mar;21(2):175-95. doi: 10.1080/08880010490272894.
5. Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. *Emerg Med Clin North Am.* 2009 Aug;27(3):477-95. doi: 10.1016/j.emc.2009.04.008.
6. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;20(8):643-9.
7. Shibasaki M, Nakajima Y, Inami N, Shimizu F, Beppu S, Tanaka Y. Acute development of superior vena cava syndrome after

- pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2008 Oct;18(10):997-8. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02662.x.
8. Bax KN. Re: Thoracoscopic-assisted central line placement for a thrombosed superior vena cava. *J Pediatr Surg*. 2009 Aug;44(8):1672-3; author reply 1623. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.03.043.
 9. Athale UH, Chan AK. Hemorrhagic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Jun;33(4):408-15. doi: 10.1055/s-2007-976176.
 10. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer*. 2009 Sep;101 Suppl 1(Suppl 1):S6-10. doi: 10.1038/sj.bjc.6605269.
 11. Hack HA, Wright NB, Wynn RF. The anaesthetic management of children with anterior mediastinal masses. *Anaesthesia*. 2008 Aug;63(8):837-46. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05515.x.
 12. Slinger P, Karsli C. Management of the patient with a large anterior mediastinal mass: recurring myths. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007 Feb;20(1):1-3. doi: 10.1097/ACO.0b013e328011390b.
 13. Leerink JM, de Baat EC, Feijen EAM, et al. Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors: Risk Prediction, Prevention, and Surveillance: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020 Sep 15;2(3):363-378. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.006.
 14. Noje C, Cohen K, Jordan LC. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):237-42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.04.009.
 15. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs*. 2005;7(3):187-202. doi: 10.2165/00148581-200507030-00005.
 16. Huettemann E, Sakka SG. Anaesthesia and anti-cancer chemotherapeutic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005 Jun;18(3):307-14. doi: 10.1097/01.aco.0000169240.14056.19.
 17. Tröbs RB, Mader E, Friedrich T, Bennek J. Oral tumors and tumor-like lesions in infants and children. *Pediatr Surg Int*. 2003 Nov;19(9-10):639-45. doi: 10.1007/s00383-003-0983-8.
 18. Burke A, Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc Pathol*. 2008 Jul-Aug;17(4):193-8. doi: 10.1016/j.carpath.2007.08.008.
 19. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):346-56. doi: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2.
 20. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jun 15;44(7):630-7. doi: 10.1002/pbc.20346.
 21. Lewandowska A, Zych B, Papp K, et al. Problems, Stressors and Needs of Children and Adolescents with Cancer. *Children (Basel)*. 2021 Dec 10;8(12):1173. doi: 10.3390/children8121173.
 22. Berger C, Casagrande L, Pichot V, et al. Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019 Feb;8(1):9-17. doi: 10.1089/jayao.2018.0021.
 23. Hockenberry-Eaton M, Kemp V, DiIorio C. Cancer stressors and protective factors: predictors of stress experienced during treatment for childhood cancer. *Res Nurs Health*. 1994 Oct;17(5):351-61. doi: 10.1002/nur.4770170506.
 24. Varni JW, Katz E. Stress, social support and negative affectivity in children with newly diagnosed cancer: a prospective transactional analysis. *Psychooncology*. 1997 Dec;6(4):267-78. doi: 10.1002/(SICI)1099-1611(199712)6:4<267::AID-PON277>3.0.CO;2-O.
 25. Kazak AE, Barakat LP, Meeske K, Gallagher P, Cnaan A, Stuber M. Posttraumatic stress in survivors of childhood cancer and their mothers: Development and validation of the Impact of Traumatic Stressors Interview Schedule (ITSIS). *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2001;8:307-323. doi: 10.1023/A:1011977031826.
 26. Selye H. Stress and disease. *Laryngoscope*. 1955 Jul;65(7):500-14. doi: 10.1288/00005537-195507000-00002.
 27. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000 Dec 15;886(1-2):172-189. doi: 10.1016/s0006-8993(00)02950-4.
 28. Kaiser RH, Clegg R, Goer F, et al. Childhood stress, grown-up brain networks: corticolimbic correlates of threat-related early life stress and adult stress response. *Psychol Med*. 2018 May;48(7):1157-1166. doi: 10.1017/S0033291717002628.
 29. Gleeson M, Bishop N, Walsh N. Exercise Immunology. Routledge; London, UK: 2013. 456 p. doi: 10.4324/9780203126417.
 30. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014 May;58(2-3):193-210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
 31. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2005 Dec;17(6):515-27. doi: 10.1080/02646830500382102.
 32. Mravec B, Gidron Y, Hulin I. Neurobiology of cancer: Interactions between nervous, endocrine and immune systems as a base for monitoring and modulating the tumorigenesis by the brain. *Semin Cancer Biol*. 2008 Jun;18(3):150-63. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.12.002.
 33. Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002 Dec 15;95(12):2562-70. doi: 10.1002/cncr.10999.
 34. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000 Oct;15(7):603-30.
 35. Monje M, Thomason ME, Rigolo L, et al. Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):293-300. doi: 10.1002/pbc.24263.
 36. Lesnik PG, Ciesielski KT, Hart BL, Benzel EC, Sanders JA. Evidence for cerebellar-frontal subsystem changes in children treated with intrathecal chemotherapy for leukemia: enhanced data analysis using an effect size model. *Arch Neurol*. 1998 Dec;55(12):1561-8. doi: 10.1001/archneur.55.12.1561.
 37. Ackerman RS, Luddy KA, Icard BE, Piñeiro Fernández J, Gatenby RA, Muncey AR. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2021 Sep 1;133(3):676-689. doi: 10.1213/ANE.0000000000005607.
 38. Lim JA, Oh CS, Yoon TG, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer*. 2018 Feb 7;18(1):159. doi: 10.1186/s12885-018-4064-8.
 39. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):106-15. doi: 10.1093/bja/aeq164.
 40. Evaluation and preparation of pediatric patients undergoing anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Section on Anesthesiol-*

ogy. *Pediatrics*. 1996 Sep;98(3 Pt 1):502-8.

41. Ketterl TG, Latham GJ. Perioperative Cardiothoracic and Vascular Risk in Childhood Cancer and its Survivors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Jan;35(1):162-175. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.052.

42. Gudaitytė J, Dvyls D, Šimeliūnaitė I. Anaesthetic challenges in cancer patients: current therapies and pain management. *Acta Med Litu*. 2017;24(2):121-127. doi: 10.6001/actamedica.v24i2.3493.

43. Khaspekova N. B. Regulation of heart rate variability in healthy people and patients with psychogenic and organic brain pathology. *Diss dokt. Moscow*; 1996. 236 p.

44. Baevsky RM. Problem of the estimation and forecasting of the organisms functional state and its development in space medicine. *Uspehi fiziologičeskikh nauk*. 2006;37(3):42-57.

45. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson

GM, Price LH. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec;35(13):2617-23. doi: 10.1038/npp.2010.159.

46. Morgenstern DA, Anderson J. Inflammation: what role in pediatric cancer? *Pediatr Blood Cancer*. 2012 May;58(5):659-64. doi: 10.1002/pbc.24008.

47. Narendran G, Tomfohr L, Schulte F. Inflammatory cytokines and depression in children with cancer: A review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Feb;35(1):11-19. doi: 10.1080/08880018.2018.1440335.

Отримано/Received 20.05.2022

Рецензовано/Revised 06.06.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.06.2022 ■

Information about authors

Snisar Volodymyr, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; contact phone: +38 (066) 7268053.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Pathophysiological features of children with cancer. What an anesthesiologist should know and monitor before surgery

Abstract. Background. This article presents a literature review on some pathophysiological features of children with cancer and data from our own observations. Pediatric cancer patients undergo many surgeries and procedures, so knowledge of all the features of the child's body before anesthesia will determine their intraoperative stability and minimize possible complications. Anesthetic care for infants and children with oncology requires increased attention to the physiological and psychological changes that occur as a result of their disease and treatment. This requires a perioperative approach other than in children with non-cancerous pathology. Consequently, our purpose was to assess the initial state of hemodynamics, autonomic nervous system, stress response and inflammatory response in children with cancer in the preoperative period. **Materials and methods.** We examined 49 children with oncological pathology aged 9.02 ± 6.05 years, who were treated at the Dnipro Regional Children's Clinical Hospital of DRC in 2019–2021. To compare the studied parameters, a group of children preparing to the elective surgical treatment for traumatic pathology was additionally examined; it included 49 patients of similar age. Parameters of hemodynamics (heart rate, systolic,

diastolic blood pressure, mean arterial pressure, pulse pressure, stroke volume, cardiac output, systemic vascular resistance) were studied. The activity of the autonomic nervous system was measured based on heart rate variability. In addition to the number of circulating blood cells, including neutrophils, lymphocytes, platelets, the levels of cortisol, C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α were determined. **Results.** The preoperative condition of children with cancer differs a little from that of patients with trauma pathology, both in terms of clinical blood tests and hemodynamic parameters. The profile of stress responses to future surgical treatment was more pronounced in children with oncology, as evidenced by a persistent surge in cortisol and reduced levels of very low-frequency components of cardiointervalogram. And an increase in proinflammatory cytokines can be explained by the presence of chronic inflammation in children with cancer. **Conclusions.** Future anesthesia regimens should optimize the modulation of stress responses, and for its safety it is important to find accurate markers of possible distress in pediatric patients.

Keywords: children; cancer; stress; preoperative condition