

## Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(4):192-198. doi: 10.22141/2224-0551.17.4.2022.1516

**Резюме. Актуальність.** Хірургія є одним з наріжних каменів лікування раку. Останнім часом тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) при онкологічних операціях стає більш популярною та практичною внаслідок кількох основних причин. Однак важливо оцінити адаптаційні реакції організму у дітей, яким проводять хірургічне лікування та анестезію. **Мета дослідження:** вивчити компенсаторно-адаптаційні механізми у відповідь на хірургічний та анестезіологічний стрес, адекватність ТВА у дітей з онкологічними захворюваннями шляхом оцінки рівня гормонів стресу та показників варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежені 23 дитини з онкологічною патологією віком  $10,68 \pm 4,51$  року (перша група), а також 27 дітей, які оперувалися з приводу малих травматологічних причин, віком  $9,30 \pm 3,85$  року (друга група). Оперативне втручання дітям обох обстежених груп виконувалося під тотальною внутрішньовенною анестезією з пропофолом. **Результати.** Вже на другому етапі спостереження у 100 % пацієнтів першої групи відзначалося вірогідне зниження рівня систолічного тиску. Щодо травматологічних хворих, то на тлі ТВА тільки у 92,59 % пацієнтів на другому етапі спостерігалось зниження рівня систолічного тиску, що продовжувалося у 77,77 % пацієнтів і на третьому етапі. Аналізуючи показники варіабельності серцевого ритму, ми побачили, що у 30,43 % пацієнтів з онкологічними захворюваннями вже на другому етапі дослідження спостерігалось підвищення рівня у діапазоні високих частот HF. Щодо потужності спектра LF, то у половини пацієнтів відмічалося його зниження. У всіх обстежених пацієнтів було підвищення рівня кортизолу. Однак у дітей з онкологією підвищення було в 2,8 рази, а у травматологічних пацієнтів — у 4,4 рази. При цьому вихідний рівень кортизолу був вищий у дітей з онкологією. **Висновки.** Профіль реакцій на стрес у дітей із раком відрізняється від тако-го у дітей із травматологічною патологією. Тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом покращила результати оперативного лікування пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Подальші дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції.

**Ключові слова:** діти; внутрішньовенна анестезія; онкологічне захворювання; стрес

### Вступ

Рак є другою та четвертою за частотою причиною смерті дітей молодшого віку [1, 2]. Однак за останні кілька років виживання дітей при онкологічному захворюванні значно збільшилося і перевищує 80 % [3, 4].

Хірургія є одним з наріжних каменів лікування раку. На сьогодні підраховано, що більше ніж 60 % пацієнтів з раком потребують хірургічного втручання

з видалення солідних пухлин [5]. Мета хірургічної онкології полягає в тому, щоб фізично видалити якомога більшу частину пухлини, наскільки це можливо, безпечно. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії: під час гострої фази хвороби, у роки ремісії чи за термінальної стадії хвороби. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих ефектів пухлини, ток-

© 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: [miroffdv@gmail.com](mailto:miroffdv@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, Dnipro, Ukraine; e-mail: [miroffdv@gmail.com](mailto:miroffdv@gmail.com); phone: +38 (066) 7268053.

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

сичних ефектів хіміо- та променевої терапії, особливостей оперативного втручання, лікарської взаємодії з хіміопрепаратами, больових синдромів, психологічного статусу дитини.

Діти, яким планується операція з видалення пухлини, можуть мати проблеми, що погіршують перебіг анестезії, тому вибір найбезпечнішого варіанта проведення буде основним завданням для анестезіолога. Методи загальної анестезії в онкології повинні базуватися на принципі полікомпонентності, що забезпечує взаємне потенціювання кожного компонента в мінімальних дозуваннях [7].

Останнім часом тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) при онкологічних операціях стає все більш популярною та практичною внаслідок двох основних причин: поліпшені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препаратів, таких як пропофол, та нові опіюїдні анальгетики короткої дії, придатні для внутрішньовенного введення. Нові концепції фармакокінетичного моделювання у поєднанні з досягненнями в галузі автоматизованої інфузії дозволяють використовувати алгоритми інфузії за цільовою концентрацією. Особливий інтерес становить ступінь уразливості пацієнта з онкологічною патологією в періопераційному періоді внаслідок впливу загальної анестезії (інгалаційні агенти або внутрішньовенна анестезія з пропофолом) [8].

У багатьох дослідженнях вивчався вплив ТВА та легких агентів на безрецидивну виживаність при раку молочної залози, стравоходу та недрібноклітинному раку легень. Загальний розмір вибірки становив 7866 пацієнтів. Порівняно з інгалаційною анестезією використання ТВА було пов'язане з покращенням безрецидивної виживаності при цих типах раку (об'єднаний HR 0,78; 95% ДІ 0,65–0,94;  $P < 0,01$ ) [9–12].

У своєму метааналізі Andrea Yap із співавт., розглянувши більше ніж 21 000 онкологічних хворих з декількома типами раку і незважаючи на неоднорідність дизайну досліджень та даних, включаючи різні типи раку, зробили висновок, що існує зв'язок між покращенням результатів раку та використанням ТВА на основі пропофолу порівняно з інгалаційною анестезією [13].

Пропофол, широко використовуваний внутрішньовенний седативний препарат короткої дії, поступово привернув до себе увагу через пухлинопригнічуючу роль. Так, Yajun Cao із співавт. показали, що пропофол пригнічує проліферацію клітин, що може визначити його вибір для седативної терапії пацієнтів із раком шлунка [14]. До того ж пропофол може інгібувати інвазію, міграцію, проліферацію епітеліально-мезентеріальних клітин у печінковоклітинній карциномі, сприяючи експресії miP-363 [15], а також пригнічувати проліферацію, міграцію клітин остеосаркоми через вісь FOXO1/TUSC7, регулюючи передачу сигналів AKT/GSK3 $\beta$  [16].

Пропофол як анестетик відомий давно і застосовується для індукції та підтримки загальної анестезії. Він є одним із компонентів ТВА і застосовується при оперативних втручаннях різної складності.

Дозозалежна брадикардія та артеріальна гіпотензія під час наркозу пропофолом відомі давно, але щодо їх

механізмів немає єдиної думки [17, 18]. А індукційна доза цього анестетика призводить до зниження артеріального тиску та периферичної судинної резистентності [19].

Ми знаємо, що будь-які оперативні втручання є серйозним стресом для організму хворого та що профіль реакції на стрес у дітей відрізняється від такого у дорослих [20]. Хірургічні стресові реакції викликають безліч ендокринологічних, метаболічних та імунологічних змін у пацієнтів. У зв'язку з цим дослідження біохімічних маркерів стресу і на сьогодні залишається актуальним, оскільки його результати є основою для об'єктивізації адекватності анестезії та вибору методу анестезіологічного забезпечення, що дозволяє обмежити шкідливу дію хірургічного втручання.

Дослідження 1980-х років показали, що адекватна анестезія значно покращила результати педіатричних хірургічних пацієнтів, послаблюючи гормональні реакції стресу, вказували на шкоду неадекватної анестезії [21]. Було розроблено концепцію, що надання адекватної анестезії педіатричним пацієнтам має вирішальне значення для ослаблення реакції на стрес і досягнення найкращих результатів [22, 23]. Але тільки великі дози опіюїдів можуть зменшувати реакцію на стрес. Рівні кортизолу, адреналіну та норадреналіну були найменші у групі дітей, які отримували найвищу дозу фентанілу [24]. Однак використання високих доз фентанілу призводить до тяжкого післяопераційного пригнічення дихання [25]. Діти з глибшою анестезією мали слабші гормональні стресові реакції, зменшилась кількість випадків сепсису, метаболічного ацидозу, дисемінованого внутрішньосудинного згортання та післяопераційних смертей.

Складається враження, що основним критерієм, за яким оцінюється адекватність анестезії, є лише ослаблення нейрогормональних реакцій. Однак на сьогодні не існує доказового та безпечного методу оцінки реакції на стрес на фоні загальної анестезії, а покращення результатів лікування пацієнтів може визначатися багатьма факторами. І це не лише адекватна анестезія, особливо в онкологічних хворих. Таким чином, оцінка гормональних реакцій на хірургічний стрес, яка є поширеним методом оцінки ступеня реакції на стрес, все ж таки не дає повної, фенотипової картини. Необхідно оцінювати зміни інших параметрів, викликані хірургічним стресом і анестезією.

Існує багато досліджень, що свідчать про імунологічні зміни, викликані хірургічним стресом. Хірургічна травма та анестезія викликають транзиторну імуносупресію, що може підвищувати чутливість до інфекцій. Але описане післяопераційне підвищення IL-6 у сироватці було пропорційне величині хірургічного стресу [26].

Варіабельність серцевого ритму (BCP) останнім часом використовується для визначення тону вегетативних нервів, на який впливають різні стреси. У своєму дослідженні Takafumi Ushiyama із співавт. показали, що вимірювання варіабельності серцевого ритму у періопераційному періоді мало значний зв'язок із хірургічним стресом [27]. Отримані результати свідчили, що

і ВСП може надати корисну інформацію щодо хірургічного стресу.

Що стосується хірургічного стресу в онкологічних хворих, то багатьма авторами розглядається його вплив не тільки на активацію гіпофізарно-адреналової системи та запалення, а й на сприяння метастазуванню пухлини. Стрес, спричинений операцією, є системним ефектом, що включає запалення, ішемічно-реперфузійне пошкодження, активацію симпатичної нервової системи та підвищений викид цитокінів, що в цілому значно збільшує ризик рецидиву раку [28].

Проведене гормонально-метаболічне дослідження у 150 дітей з нефробластомою та пухлинами заочеревинного простору з метою виявлення особливостей хірургічного стресу в онкологічних хворих дитячого віку показало, що хірургічна травма викликає гіперглікемію, пов'язану з відносно низьким рівнем інсуліну та підвищеною концентрацією соматотропіну в крові. Встановлено зворотню кореляцію між до- та інтраопераційними значеннями багатьох гормонально-метаболічних показників. Хірургічний стрес призводить до цитолізу, катаболізму білків та посилення ендогенної інтоксикації [29].

Таким чином, у літературі є досить багато досліджень, що показують вплив інтраопераційного стресу на значні гормональні та метаболічні зміни в організмі, які мають імуномодулюючий ефект, що може сприяти розвитку метастазів раку. Однак мало робіт, які оцінюють адаптаційні реакції організму у дітей з онкологічною патологією, яким проводять хірургічне лікування та анестезію.

**Мета дослідження:** вивчити компенсаторно-адаптаційні механізми у відповідь на хірургічний та анестезіологічний стрес, адекватність ТВА у дітей з онкологічними захворюваннями шляхом оцінки рівня гормонів стресу, ВСП, ступеня запалення.

## Матеріали та методи

Нами були обстежені 23 дитини віком  $10,68 \pm 4,51$  року (перша група), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР (генеральний директор — д.м.н., доцент Олексій Власов) у період 2019–2021 років. Серед дітей першої групи, які були під наглядом, 15 хлопчиків та 8 дівчаток. Розподіл дітей з онкологічною патологією залежно від оперативного втручання: лапаротомія та видалення утворення — 6, лапаротомія та біопсія утворення — 8, торакотомія та видалення утворення — 1, торакотомія та біопсія утворення — 4, інші — 4.

Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено іншу групу пацієнтів — 27 дітей, порівнянних за віком ( $9,30 \pm 3,85$  року). Їм планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології, а саме: видалення металокоплекції ( $n = 16$ ), торакопластика ( $n = 5$ ), відкрита репозиція ( $n = 4$ ), пластика сухожилля ( $n = 5$ ), інше ( $n = 2$ ). Серед них було 22 хлопчики та 5 дівчаток. Усі діти вважалися умовно здоровими.

Оперативне втручання дітям обох обстежених груп виконувалося під тотальною внутрішньовенною анестезією.

В операційній, після катетеризації периферичної вени, усім хворим проводили внутрішньовенну премедикацію.

Для індукції використовували пропофол у дозі 3 мг/кг та фентаніл — 2 мкг/кг. Основна анестезія забезпечувалася безперервним внутрішньовенним введенням пропофолу за допомогою перфузійного насоса «ІнфузоматСпейс» (В. Braun, Німеччина) у дозі 10–12 мг/кг/год. При призначенні фентанілу орієнтувалися на ознаки адекватності загальної анестезії. Міорелаксацію підтримували болусним введенням атракуріуму у дозі 0,2 мг/кг.

Штучну вентиляцію легень під час операції проводили в режимі нормовентиляції ( $EtCO_2 = 36–38$  мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з  $FiO_2 = 0,4$  нарочно-дихальним апаратом «Leonbasic» (Heinen + Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

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

Показники гемодинаміки контролювалися за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), систолічний (АТсист), діастолічний (АТдіаст), середній (САТ), пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою для дітей STARR з подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня випробовуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Записи електрокардіограми (ЕКГ) використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму у часовій та частотній областях. Холтерівські відні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтерівського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3». Усі записи були проаналізовані з використанням програми Arnica (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, якій проводилося оперативне лікування, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій було оцінено і рівень кортизолу у плазмі.

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

Тривалість оперативного втручання у хворих першої і другої групи становила загалом 60–80 хвилин. Тільки у 5 пацієнтів з онкологією рівень гемоглобіну свідчив про наявність анемії 1–2-го ступеня. Проте

загалом у групі він становив  $129,29 \pm 15,79$  г/л. Його динаміка в післяопераційному періоді свідчила про інтраопераційну крововтрату, що пов'язано з особливостями онкологічних операцій, але його зниження було не критичним ( $121,61 \pm 16,08$  г/л).

Особливий інтерес становили гемодинамічні показники першої групи та групи порівняння, а також ВСР, що були маркерами стресу у дітей. Так, оцінювання динаміки систолічного артеріального тиску пацієнтів першої групи за допомогою критерію Вілкоксона показало, що вже на другому етапі спостереження у 100 % пацієнтів цієї групи відзначалося вірогідне значне зниження рівня систолічного тиску ( $p$ -value =  $1,429e-05$ ) —  $105,0$  мм рт.ст. (ІКР  $98,5$ – $119,0$ ). Гіпотензія відмічалася у  $73,91$  % пацієнтів ще і на третьому етапі, медіана показника становила  $106,0$  мм рт.ст. (ІКР  $101,0$ – $115,5$ ) (табл. 1).

Щодо травматологічних хворих, на тлі ТВА лише у  $92,59$  % пацієнтів цієї групи на другому етапі спостерігалася зниження рівня систолічного тиску —  $107,0$  мм рт.ст. (ІКР  $100,0$ – $119,0$ ,  $p$ -value =  $5,698e-06$ ), що про-

довжувалося у  $77,77$  % пацієнтів і на третьому етапі —  $104,0$  мм рт.ст.

Підвищення рівня систолічного тиску було у всіх оперованих дітей, але у першій групі воно відмічалася тільки у  $65,21$  % пацієнтів порівняно з  $96,29$  % у групі контролю.

Аналіз впливу стресових факторів дозволив оцінити вираженість стресу, пов'язаного з оперативним втручанням та ТВА. Результати показали, що у хворих першої групи вплив анестезії на стресову реакцію організму спостерігався у  $91,3$  % пацієнтів ( $p$ -value =  $7,634e-05$ ), коли медіана рівня випробовуваного стресу знижувалася на другому етапі на  $22,5$  % порівняно з початковим рівнем (ІКР  $3,036$ – $7,267$ ). Щодо дітей травматологічної групи, показник випробовуваного стресу зменшився всього на  $5$  % і лише у  $85,18$  % пацієнтів. Отримані дані та їх динаміка обумовлені тим, що у хворих з онкологією під впливом пропופолу спостерігалася більше зниження пульсового тиску та частоти серцевих скорочень. До того ж потужність у діапазоні високих частот HF зростала (рис. 1). Так, у  $30,43$  %

**Таблиця 1. Показники гемодинаміки у дітей першої групи**

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	92,0 (ІКР 82,0–99,0)	78,0 (ІКР 69,5–85,5)	78,0 (ІКР 72,0–84,0)	86,0 (ІКР 80,0–91,5)	86,0 (ІКР 80,5–96,0)
p-value		2,138e-05	0,2186	0,0003229	0,09223
АТсист, мм рт.ст.	122,0 (ІКР 109,5–132,0)	105,0 (ІКР 98,5–119,0)	106,0 (ІКР 101,0–115,5)	117,0 (ІКР 106,5–125,0)	118,0 (ІКР 110,0–129,5)
p-value		1,429e-05	0,3629	0,001473	0,02473
АТдіаст, мм рт.ст.	80,0 (ІКР 71,0–92,0)	70,0 (ІКР 66,0–79,5)	71,0 (ІКР 66,5–79,0)	75,0 (ІКР 70,0–85,0)	79,0 (ІКР 70,5–86,0)
p-value		7,092e-05	0,614	0,005269	0,3012
ПТ, мм рт.ст.	40,0 (ІКР 35,0–48,0)	36,0 (ІКР 28,5–39,5)	35,0 (ІКР 30,0–40,5)	39,0 (ІКР 35,0–42,5)	42,0 (ІКР 37,5–46,0)
p-value		0,008752	0,2014	0,01135	0,07635
САТ, мм рт.ст.	94,0 (ІКР 85,5–102,33)	81,33 (ІКР 77,0–92,0)	84,33 (ІКР 78,17–88,83)	90,0 (ІКР 82,17–98,83)	92,0 (ІКР 84,5–100,5)
p-value		1,434e-05	0,5303	0,003091	0,1117
УО, мл	61,5 (ІКР 54,55–74,55)	67,3 (ІКР 63,35–70,45)	67,2 (ІКР 63,10–70,05)	66,3 (ІКР 60,80–69,15)	64,60 (ІКР 60,50–70,50)
p-value		0,09806	0,2565	0,06414	0,6424
ХОК, л/хв	5,975 (ІКР 4,852–6,560)	5,070 (ІКР 4,700–5,529)	5,263 (ІКР 4,785–5,828)	5,627 (ІКР 5,264–6,189)	5,530 (ІКР 4,922–6,597)
p-value		0,005084	0,2015	0,007803	0,9071
ЗПСО, дин $\times$ с $\times$ см <sup>-5</sup>	1633,5 (ІКР 1475,5–1988,2)	1696,4 (ІКР 1503,2–1819,3)	1664,8 (ІКР 1456,6–1847,3)	1576,7 (ІКР 1453,0–1864,1)	1628,8 (ІКР 1433,2–1991,5)
p-value		0,1401	0,5902	0,3079	0,5664

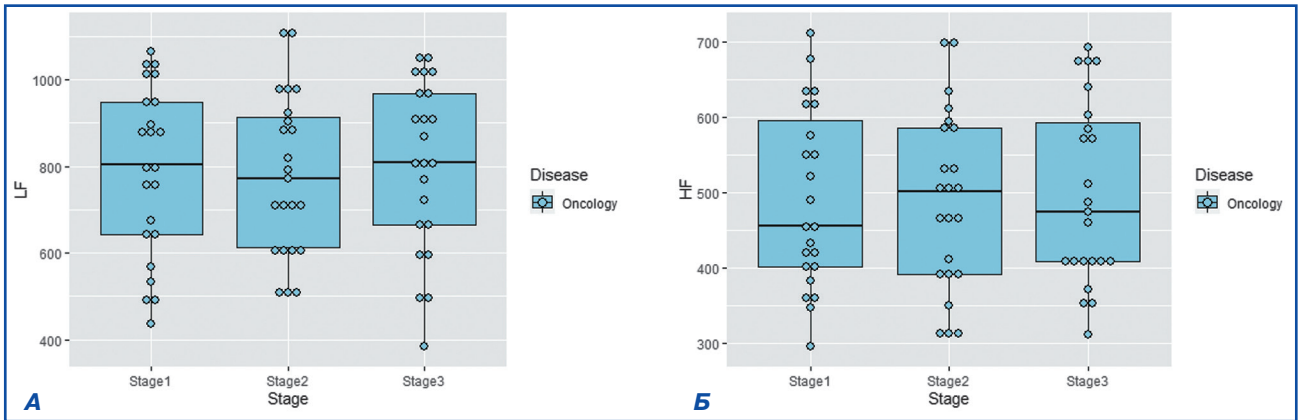


пацієнтів цієї групи вже на другому етапі дослідження спостерігалось вірогідне значне підвищення рівня HF ( $p\text{-value} = 0,0002362$ ). Щодо варіабельності потужності спектра LF, то у половини пацієнтів спостерігалось зниження його рівня ( $p\text{-value} = 0,3325$ ).

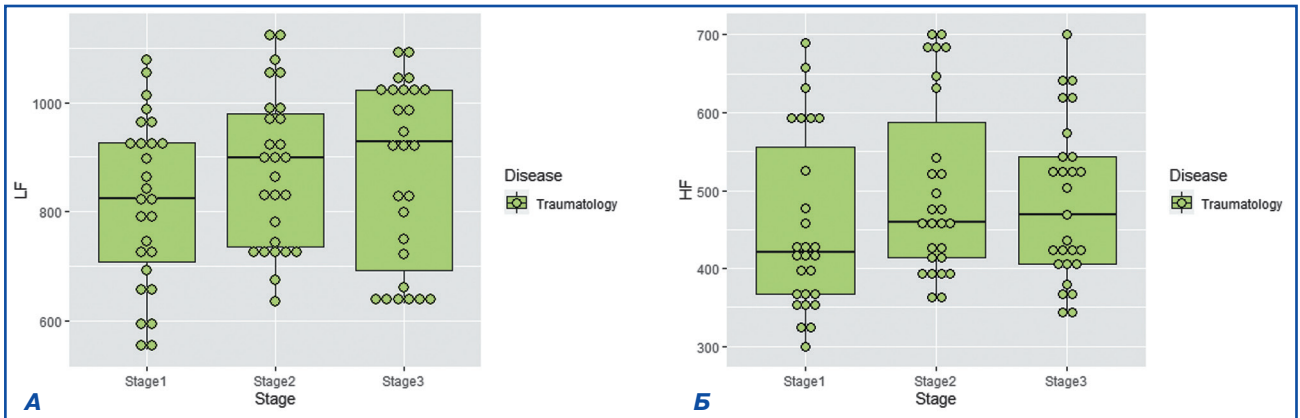
Дещо відмінна ситуація складалася у групі дітей, які оперувалися з травматологічних причин. Варіабельність потужності спектра низьких частот LF, що свідчить про активність симпатичної нервової системи, майже у 81,48 % вірогідно значно підвищувалась

( $p\text{-value} = 0,002561$ ), така динаміка спостерігалась протягом усієї операції (рис. 2).

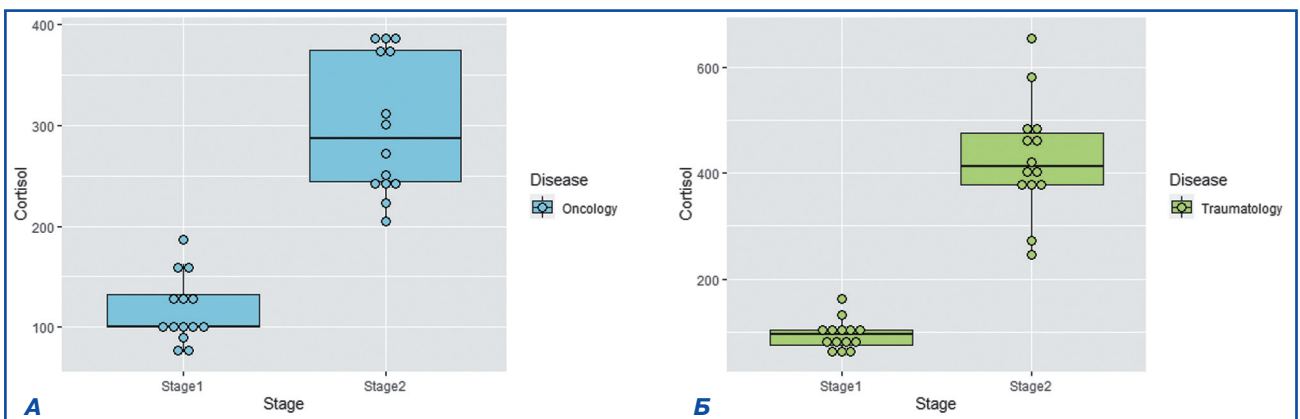
Складно виділити адаптаційні механізми дитини з онкологічною патологією під час хірургічного втручання. Швидше за все, можна визначити лише особливості реакцій організму на стрес, порівнявши їх із групою умовно здорових дітей. І ми бачимо, що показники варіабельності серцевого ритму, як один з маркерів визначення стресу, значно відрізняються в дітей з онкологією порівняно з іншою групою.



**Рисунок 1. Варіабельність потужності спектра LF (А) у діапазоні низьких частот та HF (Б) у діапазоні високих частот в онкологічних хворих на тлі ТВА**



**Рисунок 2. Варіабельність потужності спектра LF (А) та HF (Б) у хворих з травматологічними операціями**



**Рисунок 3. Варіабельність рівнів кортизолу у дітей з онкологією (А) та травматологічною патологією (Б)**

Адекватність анестезії, яка часто визначається як ослаблення нейрогормональних реакцій, не завжди може корелювати з рівнем катехоламінів у крові. До кінця ще не визначено, наскільки може підвищуватися кортизол, щоб вважати анестезію адекватною. І різниця у рівнях його підвищення у дітей з онкологією порівняно з травматологічними пацієнтами обумовлена ослабленням їхньої реакції на стрес. Збільшення рівня кортизолу наприкінці операції відзначалося у всіх обстежених пацієнтів (рис. 3). Однак у дітей з онкологією збільшення було в 2,8 раза ( $p$ -value =  $6,104e-05$ ), а у травматологічних пацієнтів — у 4,4 раза ( $p$ -value =  $6,104e-05$ ). При цьому вихідний рівень кортизолу був вищий у дітей з онкологією.

## Висновки

Таким чином, профіль реакцій на стрес у дітей із раком відрізняється від такого у дітей із травматологічною патологією. Тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом покращила результати оперативного лікування пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Подальші дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції під час внутрішньовенної анестезії з пропофолом.

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

## References

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4):225-249. doi:10.3322/caac.20006.
- Ries LA, Percy CL, Bunin GR. Introduction. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program.* Bethesda, MD; 1999. 1-16 pp.
- Horner MJ, Ries LA, Krapcho M, et al. *SEER cancer statistics review, 1975-2006.* Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009.
- Oeffinger KC, Merrens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1572-1582. doi:10.1056/NEJMs060185.
- Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Apr;35(4):347-358. doi:10.1007/s10585-017-9862-x.
- Latham GJ. Anesthesia for the child with cancer. *Anesthesiol Clin.* 2014 Mar;32(1):185-213. doi:10.1016/j.anclin.2013.10.002.
- Vinnik IuA, Malanov VA, Breslavets VP, et al. Optimization of methods of total intravenous anesthesia in oncology. *Clinical Oncology.* 2011;(Suppl 2):176. (in Russian).
- Hiller JG, Perry NJ, Pouligiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Apr;15(4):205-218. doi:10.1038/nrclinonc.2017.194.
- Kim MH, Kim DW, Kim JH, Lee KY, Park S, Yoo YC. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget.* 2017 Sep 18;8(52):90477-90487. doi:10.18632/oncotarget.21014.
- Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival

in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol.* 2016 Apr;69(2):126-132. doi:10.4097/kjae.2016.69.2.126.

- Oh TK, Kim K, Jheon S, et al. Long-Term Oncologic Outcomes for Patients Undergoing Volatile Versus Intravenous Anesthesia for Non-Small Cell Lung Cancer Surgery: A Retrospective Propensity Matching Analysis. *Cancer Control.* 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818775360. doi:10.1177/1073274818775360.

- Yan T, Zhang GH, Wang BN, Sun L, Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- $\alpha$  and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018 Sep 22;18(1):131. doi:10.1186/s12871-018-0588-3.

- Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B; Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019 May;66(5):546-561. doi:10.1007/s12630-019-01330-x.

- Cao Y, Fan L, Li L, Zhou J. Propofol suppresses cell proliferation in gastric cancer cells through NRF2-mediated polyol pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022 Feb;49(2):264-274. doi:10.1111/1440-1681.13595.

- Shi H, Yan C, Chen Y, Wang Z, Guo J, Pei H. Propofol inhibits the proliferation, migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells by regulating microRNA-363/Snail1. *Am J Transl Res.* 2021 Apr 15;13(4):2256-2269.

- Huang X, Liu J, Xie H. Propofol suppresses osteosarcoma cell function by regulating FOXO1/TUSC7. *J Pharm Pharmacol.* 2021 Apr 27;73(6):720-725. doi:10.1093/jpp/rgab004.

- Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in guinea pig isolated heart. Mechanism and potential antidysrhythmic properties. *Anesthesiology.* 1995 Aug;83(2):382-94; discussion 24A. doi:10.1097/0000542-199508000-00019.

- Altememi GF, Alkadhi KA. Nitric oxide is required for the maintenance but not initiation of ganglionic long-term potentiation. *Neuroscience.* 1999;94(3):897-902. doi:10.1016/s0306-4522(99)00362-0.

- Fesenko UA. Propofol: monografija. [Propofol: monograph]. Kharkiv; 2013. 72 p. (in Ukrainian).

- Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1-12.

- Haxholdt OS, Kehlet H, Dyrberg V. Effect of fentanyl on the cortisol and hyperglycemic response to abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981 Oct;25(5):434-436. doi:10.1111/j.1399-6576.1981.tb01681.x.

- Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987 Jan 10;1(8524):62-66. doi:10.1016/s0140-6736(87)91907-6.

- Ellis DJ, Steward DJ. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1990 May;72(5):812-815. doi:10.1097/0000542-199005000-00007.

- Gruber EM, Laussen PC, Casta A, et al. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):882-890. doi:10.1097/0000539-200104000-00016.

- Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell re-

sponses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Feb;41(2):304-308. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04683.x.

26. Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surg Endosc.* 2002 Nov;16(11):1615-1619. doi:10.1007/s00464-001-8205-8.

27. Ushiyama T, Nakatsu T, Yamane S, et al. Heart rate variability for evaluating surgical stress and development of postoperative complications. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Jan;30(1):45-55. doi:10.1080/10641960701813908.

28. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):760-768. doi:10.1016/s1473-2045(03)01282-8.

29. Saltanov AI, Ordukhanyan ZS, Kolomiiskii AI, et al. Surgical stress in pediatric oncology. *Voprosy onkologii.* 1990;36(11):1326-1330. (in Russian).

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 02.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2022 ■

#### 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; 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

### Features of body reactions in children with oncological diseases during intravenous anesthesia with propofol

**Abstract. Background.** Surgery is one of the cornerstones of cancer treatment. Recently, total intravenous anesthesia (TIA) has become more popular and practical in oncological surgeries due to several main reasons. However, it is important to assess the adaptive reactions of children who undergo surgical treatment and anesthesia. The objective: to study the compensatory and adaptive mechanisms in response to surgical and anesthetic stress, adequacy of TIA in children with oncological diseases by assessing the level of stress hormones and indicators of heart rate variability. **Materials and methods.** Twenty-three children with cancer aged  $10.68 \pm 4.51$  years (first group) were examined, and also 27 children aged  $9.30 \pm 3.85$  years (second group) were operated for minor trauma. Surgeries in children of both examined groups were performed under total intravenous anesthesia with propofol. **Results.** Already at the second stage of observation, 100 % of patients in the first group had a significant decrease in systolic blood pressure. As for trauma patients, only 92.59 % of

them had a decrease in the level of systolic pressure on the background of TIA at the second stage, and 77.77 % of patients had it even at the third stage. Analyzing the parameters of heart rate variability, we saw that 30.43 % of cancer patients already at the second stage of the research had an increase in the level in the high frequency range. As for the power of the low-frequency spectrum, its decrease was noted in half of the patients. All examined people had elevated cortisol levels. However, children with tumors had a 2.8-fold its increase, trauma patients — a 4.4-fold increase. At the same time, children with cancer had higher initial level of cortisol. **Conclusions.** Children with oncology and children with trauma have different profiles of stress reactions. Total intravenous anesthesia with propofol improved the outcomes of surgical treatment by suppressing extreme stress reactions. Further research is needed to understand how to optimize the modulation of stress responses and to find precise markers for optimal modulation.

**Keywords:** children; intravenous anesthesia; cancer; stress