

## Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования TeMP

К. К. Каданцева<sup>1,2\*</sup>, В. В. Субботин<sup>2</sup>, М. Я. Ядгаров<sup>1\*</sup>, Е. М. Короленок<sup>1</sup>,  
Л. Б. Берикашвили<sup>1</sup>, Р. А. Акчулпанов<sup>2</sup>, Н. С. Карнаухов<sup>2</sup>, К. С. Корчагина<sup>2</sup>, П. И. Кукина<sup>3</sup>,  
О. А. Свитич<sup>3</sup>, А. Н. Кузовлев<sup>1</sup>, А. С. Бармина<sup>4</sup>, В. В. Лихванцев<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,  
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

<sup>2</sup> Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

<sup>3</sup> НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова,  
Россия 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>5</sup> Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Для цитирования:** К. К. Каданцева, В. В. Субботин, М. Я. Ядгаров, Е. М. Короленок, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, Н. С. Карнаухов, К. С. Корчагина, П. И. Кукина, О. А. Свитич, А. Н. Кузовлев, А. С. Бармина, В. В. Лихванцев. Взаимосвязь показателей иммунитета у пациентов при раке молочной железы в условиях анестезии: post-hoc анализ исследования TeMP. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (1): 15–27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-1-2517> [На русск. и англ.]

**\*Адрес для корреспонденции:** Кристина Кирилловна Каданцева, [kristina161093@gmail.com](mailto:kristina161093@gmail.com); Михаил Яковлевич Ядгаров, [mikhail.yadgarov@mail.ru](mailto:mikhail.yadgarov@mail.ru)

### Резюме

**Цель.** Изучение взаимосвязи показателей иммунитета у пациентов раком молочной железы в условиях анестезии, а также оценка одногодичной общей и безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака молочной железы в зависимости от типа анестезии.

**Материалы и методы.** Провели апостериорный анализ данных рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования, включающего 98 пациентов с операбельным раком молочной железы. Пациентов разделили на две группы: 48 — получали ингаляционную анестезию (ИА), и 50 — тотальную внутривенную анестезию (ТВА). Иммунологические параметры (СРБ, IgA, IgM, IgG, С3, С4, ММП-9, количество нейтрофилов, лимфоцитов, и др.) оценивали до индукции анестезии, через 1 час и через 24 часа после завершения операции. Для анализа взаимосвязи параметров использовали коэффициент корреляции Спирмана и тепловые карты.

**Результаты.** В группе ИА наблюдали значительное одностороннее изменение всех типов иммуноглобулинов через 1 и 24 ч после операции (все  $p < 0,001$ ; IgA-IgG:  $R=0,928$ ; IgA-IgM:  $R=0,837$ ; IgG-IgM:  $R=0,815$ ). Обнаружили положительную корреляцию между компонентами системы комплемента (С3, С4) и иммуноглобулинами (статистически значимые связи характеризовались  $p$ -значениями от 0,011 до 0,023;  $R$  — от 0,313 до 0,363). В группе ТВА изменения были разнонаправленными: наблюдали увеличение концентрации иммуноглобулинов через 1 ч ( $p < 0,001$ ) и их снижение через 24 ч ( $p < 0,001$ ). Сильную положительную корреляцию обнаружили между содержанием Т-киллеров и NK-клеток ( $p < 0,001$ ;  $R=0,722$ ). Количество нейтрофилов не имело значимой связи с содержанием Т-киллеров и NK-клеток. Через год после операции общая и безрецидивная выживаемость составили 100% в обеих группах.

**Закключение.** ИА сопровождается синхронным изменением компонентов гуморального иммунитета, а ТВА — разнонаправленными реакциями иммунного ответа, что свидетельствует о возможных различиях воздействия ИА и ТВА на иммунную систему. Тем не менее, влияния типа анестезии на общую и безрецидивную выживаемость не обнаружили. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов влияния различных анестетиков на иммунный статус и связи типа анестезии с отдаленными онкологическими исходами.

**Ключевые слова:** показатели иммунитета; ингаляционная анестезия; тотальная внутривенная анестезия; рак молочной железы; гуморальный иммунитет; клеточный иммунитет; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Авторы заявляют, что получили финансовую поддержку для проведения исследования, написания и/или публикации данной статьи. Исследование было профинансировано грантом Российского научного фонда, № 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>.

### Информация об авторах:

Кристина Кирилловна Каданцева: ORCID 0000-0002-6593-8580

Валерий Вячеславович Субботин: ORCID 0000-0002-0921-7199

Михаил Яковлевич Ядгаров: ORCID 0000-0003-3792-1682  
 Елизавета Михайловна Короленок: ORCID 0009-0007-5731-9273  
 Леван Бондоевич Берикашвили: ORCID 0000-0001-9267-3664  
 Роман Альбертович Акчулпанов: ORCID 0000-0001-9983-0925  
 Николай Сергеевич Карнаухов: ORCID 0000-0003-0889-2720  
 Ксения Сергеевна Корчагина: ORCID 0000-0003-3181-1191  
 Полина Игоревна Кукина: ORCID 0000-0002-0054-6754  
 Оксана Анатольевна Свитич: ORCID 0000-0003-1757-8389  
 Артем Николаевич Кузовлев: ORCID 0000-0002-5930-0118  
 Анна Сергеевна Бармина: ORCID 0009-0005-4429-4244  
 Валерий Владимирович Лихванцев: ORCID 0000-0002-5442-6950

## Correlation of Immune Parameters in Breast Cancer Patients Undergoing General Anesthesia: post-hoc Analysis of the TeMP Study

Kristina K. Kadantseva<sup>1,2\*</sup>, Valery V. Subbotin<sup>2</sup>, Mikhail Y. Yadgarov<sup>1\*</sup>, Elizaveta M. Korolenok<sup>1</sup>,  
 Levan B. Berikashvili<sup>1</sup>, Roman A. Akchulpanov<sup>2</sup>, Nikolay S. Karnaukhov<sup>2</sup>,  
 Ksenia S. Korchagina<sup>2</sup>, Polina I. Kukina<sup>3</sup>, Oksana A. Svitich<sup>3</sup>,  
 Artem N. Kuzovlev<sup>1</sup>, Anna S. Barmina<sup>4</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,  
 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,  
 86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums,  
 5a Maly Kazenny per., 105064 Moscow, Russia

<sup>4</sup> N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,  
 1 Ostrovityanov Str., 117513 Moscow, Russia

<sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

### Summary

**Aim:** to study the correlation of immune parameters in breast cancer patients undergoing general anesthesia and to evaluate the 1-year overall and recurrence-free survival after surgery depending on general anesthesia technique.

**Materials and Methods.** A post hoc analysis of data from a double-blind, randomized, controlled clinical trial involving 98 patients with operable breast cancer was performed. Patients were divided into two groups: 48 received inhalational anesthesia (IA) and 50 received total intravenous anesthesia (TIVA). Immune parameters (CRP, IgA, IgM, IgG, C3, C4, MMP-9, neutrophil and lymphocyte counts, etc.) were assessed before induction of anesthesia, 1 hour postoperatively, and 24 hours postoperatively. Spearman correlation coefficients and heat maps were used for analysis.

**Results.** In the IA group, significant uniform increases were observed in all immunoglobulin types at 1 and 24 hours postoperatively (all  $P < 0.001$ ; for IgA-IgG,  $R = 0.928$ ; for IgA-IgM,  $R = 0.837$ ; for IgG-IgM,  $R = 0.815$ ). A positive correlation was found between complement components (C3, C4) and immunoglobulins ( $P = 0.011$  —  $0.023$ ;  $R = 0.313$ – $0.363$ ). In the TIVA group, changes were variable: immunoglobulin levels increased at 1 hour ( $P < 0.001$ ) but decreased at 24 hours ( $P < 0.001$ ). A strong positive correlation was identified between cytotoxic T cells and NK cells ( $P < 0.001$ ;  $R = 0.722$ ). Neutrophil count showed no significant correlation with cytotoxic T or NK cells. One year after surgery, both groups demonstrated 100% overall and recurrence-free survival.

**Conclusion.** IA was associated with synchronized changes in humoral immunity components, whereas TIVA resulted in variable immune responses, suggesting potential differences in IA and TIVA effects on the immune system. However, no impact of anesthesia technique on overall or recurrence-free survival was observed. More research is needed to better understand how different anesthetics affect immune function and the potential impact of anesthesia technique on long-term cancer outcomes.

**Keywords:** immune parameters; inhalational anesthesia; total intravenous anesthesia; breast cancer; humoral immunity; cellular immunity; overall survival; recurrence-free survival

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation, No. 23-25-00219 (<https://rscf.ru/project/23-25-00219>).

#### Information about the authors:

Kristina K. Kadantseva: ORCID 0000-0002-6593-8580

Valery V. Subbotin: ORCID 0000-0002-0921-7199

Mikhail Ya. Yadgarov: ORCID 0000-0003-3792-1682

Elizaveta M. Korolenok: ORCID 0009-0007-5731-9273

Levan B. Berikashvili: ORCID 0000-0001-9267-3664

Roman A. Akchulpanov: ORCID 0000-0001-9983-0925

Nikolay S. Karnaukhov: ORCID 0000-0003-0889-2720  
 Ksenia S. Korchagina: ORCID 0000-0003-3181-1191  
 Polina I. Kukina: ORCID 0000-0002-0054-6754  
 Oksana A. Svitich: ORCID 0000-0003-1757-8389  
 Artem N. Kuzovlev: ORCID 0000-0002-5930-0118  
 Anna S. Barmina: ORCID 0009-0005-4429-4244  
 Valery V. Likhvantsev: ORCID 0000-0002-5442-6950

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Хирургическое вмешательство является основной стратегией лечения большинства пациентов с солидными опухолями, хотя хорошо известно, что, примерно у трети пациентов возможен рецидив опухоли в ранние сроки после хирургического вмешательства [1]. Показано, что стрессовая реакция на хирургическое вмешательство, включающая активацию провоспалительных сигнальных путей и стимуляцию ангиогенеза, способствует росту и метастатическому распространению раковых клеток, что может привести к локорегионарному рецидиву или появлению новых метастазов [1]. Механизмы негативного воздействия хирургического стресса на процессы метастазирования и онкологические исходы хорошо изучены, чего нельзя сказать о влиянии на те же процессы различных анестетиков [2, 3]. Последние способны модулировать иммунный статус пациентов, оказывая значительное влияние на такие осложнения оперативного вмешательства, как развитие инфекционных осложнений в период госпитализации и рецидив онкологического заболевания в отсроченном периоде [2, 4]. Обнаружено воздействие ингаляционных анестетиков на фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и описаны возможные механизмы их негативного влияния на транскрипцию генов, отвечающих за ангиогенез, пролиферацию и клеточный метаболизм, что ведет к неблагоприятному онкологическому прогнозу [5]. В связи с этим проводится все больше рандомизированных клинических исследований для сравнения влияния двух наиболее часто применяемых типов анестезии (ингаляционной и тотальной внутривенной) на отдаленные онкологические исходы, а также для определения механизмов угнетения звеньев иммунитета [6–9].

Недавно полученные данные продемонстрировали, что ингаляционные анестетики способны изменять не только адаптивные (Т-лимфоциты, CD4+, CD8+ клетки, В-лимфоциты), но и врожденные (фагоциты, такие как макрофаги и нейтрофилы, а также NK-клетки) параметры иммунитета. Считается, что ингаляционная (ИА) и тотальная внутривенная (ТВА) анестезии оказывают различное воздействие на звенья иммунитета, и только широкий спектр

иммунных маркеров позволяет определять влияние анестезии на иммунный ответ [10, 11].

Цель работы — изучение взаимосвязи показателей иммунитета у пациенток раком молочной железы в условиях анестезии, а также оценка одногодичной общей и безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака молочной железы в зависимости от типа анестезии.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Провели апостериорный (post-hoc) анализ проспективного рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования. Протокол был одобрен Локальным этическим комитетом (№ 2/2021) и зарегистрирован на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT04800393). Подробное описание исследуемой популяции, методов анестезии, методологии сбора образцов крови и сбора данных можно найти в публикации оригинального исследования [12].

**Методы анестезии.** Пациенты, включенные в исследование, не получали премедикацию. Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), пульсоксиметрию и неинвазивное измерение артериального давления. Индукцию анестезии в группах пациентов, получавших ИА и ТВА, проводили пропофолом в дозировке 1,5–2,2 мг/кг, фентанилом — 3–5 мкг/кг и миорелаксантом (рокурония бромид или цисатракурий). Миорелаксацию поддерживали на уровне блока нервно-мышечной передачи с показателем Train-of-Four (TOF) 10–0%. Трахеальную интубацию осуществляли с использованием трубки подходящего размера.

После индукции и трахеальной интубации пациенты обеих групп получали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме вентиляции с контролем по давлению и гарантированным объемом, использовали наркозно-дыхательные аппараты General Electric Avance CS2 или General Electric Medical Systems (США). Использовали параметры вентиляции: фракцию кислорода (FiO<sub>2</sub>) 35–40%, дыхательный объем (TV) 6–8 мл/кг, положительное давление в конце выдоха (PEEP) 5 см вод. ст., соотношение вдоха к выдоху (I: E) 1:2 и установочную частоту дыхания, достаточную для поддержания нормокапнии (35–45 мм рт. ст.).

В группе ТВА поддержание анестезии осуществляли с использованием пропофола в дозе 0,1–0,2 мг/кг/мин, вводимого с помощью инфузомата

Braun Infusomat Space по модели Шнайдера. В группе ИА для поддержания достаточного уровня анестезии применяли севофлуран, вводимый в эндотрахеальной концентрации, соответствующей 1 МАК. Газовая смесь содержала 35–40% кислорода и воздух; закись азота ( $N_2O$ ) не использовали. Скорость потока газа регулировали для поддержания оптимальных параметров оксигенации и вентиляции. Среднее артериальное давление поддерживали выше 60 мм рт. ст.

От момента начала наложения кожных швов пациентов переводили на вспомогательную вентиляцию легких в режиме Pressure Support Ventilation-Pro с параметрами: чувствительность потокового триггера 0,2 л/мин, величина поддержки давлением достаточная для достижения дыхательного объема 6–8 мл/кг, ограничение максимального давления в дыхательных путях — 35 см вод. ст., PEEP 5–8 см вод. ст., и поддерживали нормокапнию. Экстубацию трахеи выполняли при достижении  $TOF \geq 0,95$ .

Из операционной в палату пробуждения пациента переводили после регистрации 9 и более баллов по модифицированной шкале восстановления Альдрета.

Послеоперационную аналгезию проводили в соответствии со стандартной практикой клинического центра с целью поддержания ВАШ менее 3.

**Оценка иммунологических маркеров.** Для оценки различных популяций иммунных клеток методом проточной цитометрии использовали цитометр BD FACSCanto II (Becton Dickinson Biosciences, США) и специфические CD-маркеры. Детекцию на цитометре осуществляли посредством регистрации двух типов сигналов: рассеяния света (прямого и бокового) и флуоресцентного излучения. Для идентификации Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), В-клеток (CD19+CD3–) и NK-клеток (CD3–CD16+CD56+) применяли процедуры гейтирования, ограничивающие пороговые значения сигналов, исходящих от популяций клеток, удовлетворяющих специфическим морфологическим и экспрессионным (флуоресцентным) профилям.

Концентрацию сывороточных белков СРБ, IgA, IgM, IgG, С3, С4 измеряли методом нефелометрии с использованием лазерного нефелометра «BN Pro-Spec» (реактивы: Siemens healthcare diagnostics products GmbH). Концентрацию MMP-9 в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit (реактивы: Cloud-Clone Corp.).

**Конечные точки.** Изучили взаимосвязь и динамику изменения следующих иммунологических параметров: СРБ, IgA, IgM, IgG, компоненты компонента С3 и С4, матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), количество нейтрофилов, лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, доля Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), иммунорегуляторный индекс (количество Т-хелперов (CD3+CD4+)/количество

цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+), доля В-клеток (CD19+CD3–) и NK-клеток (CD3–CD16+), общая доля Т, В и NK-клеток.

Все значения параметров оценивали в трех временных точках: до индукции анестезии, через 1 ч и через 24 ч после завершения операции.

Дополнительно оценили долгосрочные исходы выживаемости пациентов — безрецидивную и общую выживаемость в период одного года от момента рандомизации; для чего произвели телефонный обзвон пациентов и дополнительно изучили электронные медицинские карты, включая полные данные инструментальных и лабораторных обследований. Общую выживаемость (OS) определяли, как время от момента включения пациента в исследование до момента смерти от любой причины, тогда как безрецидивную выживаемость (RFS), как время от момента включения пациента в исследование до рецидива заболевания или смерти.

**Статистический анализ.** Все статистические расчеты проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics для Windows, версия 27.0. Армонк, Нью-Йорк, США: IBM Corp. Количественные переменные с нормальным распределением выражали в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение (*SD*), с распределением, не соответствующим нормальному — медианы с интерквартильным размахом (*IQR*). Соответствие данных нормальному закону распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка и анализа гистограмм.

Бинарные переменные анализировали с использованием двустороннего критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, применяя при необходимости расширение Фишера–Фримена–Халтона. Независимые группы по количественным переменным сравнивали с помощью теста Манна–Уитни. Для парных выборок анализ проводили с использованием теста Фридмана, апостериорного теста Данна или теста Уилкоксона.

Для анализа взаимосвязи каждой пары параметров провели корреляционный анализ и рассчитали коэффициент ранговой корреляции Спирмана с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализировали корреляции инициальных значений параметров всех пациентов, по группам, для оценки относительных изменений параметров за 1 ч, а также за 1 сут. При анализе взаимосвязи параметров использовали шкалу интерпретации силы корреляционной связи [13]:

$0 < |R| < 0,2$  — очень низкая;

$0,2 \leq |R| < 0,4$  — низкая (слабая);

$0,4 \leq |R| < 0,6$  — средняя;

$0,6 \leq |R| < 0,8$  — высокая (сильная);

$0,8 \leq |R| < 1$  — очень высокая (очень сильная).

Тепловые карты строили с помощью программы Python 3.11 и библиотек numpy 2.0.0, pandas 2.2.2, seaborn 0.13.2 и matplotlib 3.9.1.

Использовали двусторонние тесты, с порогом статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Пациенты.** На соответствие критериям включения и исключения в 2022–2023 гг. оценили 324 пациента Московского клинического научного центра им. А. С. Логинова. Из них критериям включения удовлетворяли 278 пациентов, 180 пациентов имели критерии исключения: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний (158 пациентов) либо злокачественного новообразования другой локализации (22 пациента). В результате в исследование включили 98 пациентов: 48 в группу ИА и 50 в группу ТВА (см. рис. 1).

Основные демографические характеристики пациентов, клинико-морфологические параметры, тип операции и длительность анестезии были сопоставимы между группами (табл. 1). Медиана возраста составила 62 года (IQR, 55–68). Большинству пациентов была выполнена радикальная мастэктомия (69 пациентов, 70%). Длительность пребывания в палате пробуждения не превышала 24 ч, а медианная продолжительность пребывания в стационаре составила 3 дня в группе ИА (IQR, 3–5) и 4 дня в группе ТВА (IQR, 3–5),  $p=0,131$ .

**Сравнение инициальных иммунологических маркеров крови.** Статистически значимые различия между группами по инициальным значениям обнаружены для концентраций С-реактивного белка, IgA и IgG, а также доли Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток (табл. 2).

При анализе корреляций инициальных иммунологических параметров обнаружили, что все иммуноглобулины положительно коррелируют между собой со средне-высокой силой связи ( $R$  от 0,515 до 0,783, все  $p$ -значения  $<0,001$ ) (рис. 2). Между компонентами системы комплемента (C3, C4) отметили слабую положительную корреляцию ( $p<0,001$ ;  $R=0,36$ ). Также выявили сильную положительную, статистически значимую взаимосвязь между ММП-9 и абсолютным количеством нейтрофилов ( $p<0,001$ ,  $R=0,673$ ) и очень сильную отрицательную корреляцию количества цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов ( $p<0,001$ ,  $R=-0,828$ ). NK-клетки имели сильную отрицательную количественную корреляционную связь с Т-клетками ( $p<0,001$ ,  $R=-0,725$ ). Не обнаружили статистически значимой количественной взаимосвязи между NK-клетками, Т-киллерами и нейтрофилами.

Подробные данные результатов анализа, включая  $p$ -значения и значения коэффициентов корреляции Спирмана с их 95% доверительными интервалами доступны в Приложении по запросу на \*адрес для корреспонденции.

### Ингаляционная анестезия

**Изменения к 1 ч.** Результаты корреляционного анализа относительных изменений пара-



Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Примечание. Для рис. 1, 3 и табл. 1–3: ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия.

метров через 1 ч после операции в группе ИА представили в виде тепловой карты (рис. 3, а).

Все иммуноглобулины имели очень высокую силу положительной корреляционной взаимосвязи ( $p<0,001$ ); IgA-IgG:  $R=0,928$ ; IgA-IgM:  $R=0,837$ ; IgG-IgM:  $R=0,815$ . При этом наблюдали синхронное снижение концентрации всех иммуноглобулинов.

Содержание компонентов системы комплемента (C3 и C4) снижались. Отметили сильную положительную корреляцию между компонентами ( $p<0,001$ ;  $R=0,782$ ).

Между содержанием компонентов системы комплемента и иммуноглобулинов присутствовала слабая положительная корреляция (статистически значимые связи характеризовались  $p$ -значениями от 0,011 до 0,023;  $R$  — от 0,313 до 0,363).

Таким образом, все компоненты гуморального иммунитета однонаправленно изменялись (угнетались) с различной степенью корреляционной связи.

Отметили положительную статистически значимую количественную связь средней силы между Т-киллерами, NK-клетками и нейтрофилами, с  $R$  от 0,447 до 0,503 ( $p\leq 0,002$ ), среднюю отрицательную — между Т-хелперами и NK-клетками ( $p<0,001$ ;  $R=-0,578$ ).

Все статистически значимые корреляционные связи между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4) и клетками системы «уничтожения чужеродных агентов» (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) имели положительную направленность и силу связи от слабой до средней ( $p$ -значения лежат в пределах от 0,003 до 0,049;  $R$  варьирует от 0,291 до 0,427). Наблюдалось синхронное изменение гуморального иммунитета и количества клеток системы «уничтожения чужеродных агентов».

Концентрация СРБ имела положительную корреляцию с компонентами гуморального

**Таблица 1. Демографические показатели, сопутствующие патологии и особенности течения периоперационного периода в исследуемых группах.**

| Показатель                                                                   | Значение показателя в группах                                              |                      | <i>p</i>           |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
|                                                                              | ИА, <i>n</i> =48                                                           | ТВА, <i>n</i> =50    |                    |
| Возраст, годы; N, Me (IQR)                                                   | 48, 62,5 (56–68)                                                           | 50, 61 (54–68)       | 0,545 <sup>1</sup> |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; N, Me (IQR)                                         | 46, 29 (23,8–32,0)                                                         | 50, 27,6 (23,4–31,2) | 0,687 <sup>1</sup> |
| <b>Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (%)</b>                               |                                                                            |                      |                    |
| COVID-19 в анамнезе                                                          | 29 (60)                                                                    | 27 (54)              | 0,521 <sup>2</sup> |
| Неконтролируемый диабет                                                      | 3 (6,3)                                                                    | 0 (0)                | 0,114 <sup>3</sup> |
| Хроническая обструктивная болезнь легких                                     | 1 (2,1)                                                                    | 1 (2)                | 0,999 <sup>3</sup> |
| Цереброваскулярные заболевания                                               | 1 (2,1)                                                                    | 0 (0)                | 0,490 <sup>3</sup> |
| Заболевания периферических артерий                                           | 1 (2,1)                                                                    | 0 (0)                | 0,490 <sup>3</sup> |
| Диабет                                                                       | 5 (10,4)                                                                   | 2 (4)                | 0,264 <sup>3</sup> |
| Артериальная гипертензия                                                     | 30 (63)                                                                    | 28 (56)              | 0,513 <sup>2</sup> |
| Хроническая болезнь почек                                                    | 0 (0)                                                                      | 1 (2)                | 0,999 <sup>3</sup> |
| Ишемическая болезнь сердца                                                   | 3 (6,3)                                                                    | 4 (8)                | 0,999 <sup>3</sup> |
| Фибрилляция предсердий                                                       | 2 (4,2)                                                                    | 0 (0)                | 0,237 <sup>3</sup> |
| Аритмии                                                                      | 3 (6,3)                                                                    | 1 (2)                | 0,357 <sup>3</sup> |
| Сердечная недостаточность                                                    | 6 (12,5)                                                                   | 2 (4)                | 0,155 <sup>3</sup> |
| Печеночная недостаточность                                                   | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| Деменция                                                                     | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| Ревматологические заболевания                                                | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| Язвенная болезнь                                                             | 0 (0)                                                                      | 1 (2)                | 0,999 <sup>3</sup> |
| Гемиплегия                                                                   | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| Лейкемия                                                                     | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| Лимфома                                                                      | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| ВИЧ/Гепатит                                                                  | 0 (0)                                                                      | 0 (0)                | NA                 |
| <b>Клинико-морфологические характеристики, <i>n</i> (%) или Me (IQR)</b>     |                                                                            |                      |                    |
| Локализация опухоли (правая)                                                 | 23 (48)                                                                    | 20 (40)              | 0,430 <sup>2</sup> |
| Классификация TNM                                                            |                                                                            |                      |                    |
| Tis                                                                          | 1 (2,2)                                                                    | 0,579 <sup>4</sup>   | 0,579 <sup>4</sup> |
| T1                                                                           | 34 (71)                                                                    | 31 (62)              |                    |
| T2                                                                           | 13 (27)                                                                    | 17 (34)              |                    |
| N0                                                                           | 48 (100)                                                                   | NA                   | NA                 |
| M0                                                                           | 48 (100)                                                                   | NA                   | NA                 |
| Дифференцировка опухолевых клеток (G)                                        |                                                                            |                      |                    |
| G1                                                                           | 8 (17)                                                                     | 0,945 <sup>2</sup>   | 0,945 <sup>2</sup> |
| G2                                                                           | 25 (54)                                                                    | 26 (52)              |                    |
| G3                                                                           | 13 (28)                                                                    | 14 (28)              |                    |
| Стадия                                                                       |                                                                            |                      |                    |
| 0                                                                            | 1 (2,2)                                                                    | 0,204 <sup>3</sup>   | 0,204 <sup>3</sup> |
| IA                                                                           | 34 (71)                                                                    | 28 (56)              |                    |
| IIA                                                                          | 13 (27)                                                                    | 20 (40)              |                    |
| Молекулярные подтипы                                                         |                                                                            |                      |                    |
| Нет данных                                                                   | 2 (4,2)                                                                    | 0,598 <sup>4</sup>   | 0,598 <sup>4</sup> |
| Люминальный A                                                                | 21 (44)                                                                    | 17 (34)              |                    |
| Люминальный B                                                                | 23 (48)                                                                    | 28 (56)              |                    |
| Тройной негативный                                                           | 2 (4,2)                                                                    | 4 (8)                |                    |
| Her2neu+                                                                     | 2 (4,2)                                                                    | 2 (4)                | 0,999 <sup>3</sup> |
| TILs, %                                                                      | 37,3 (2–5)                                                                 | 38,3 (2–5)           | 0,961 <sup>1</sup> |
| <b>Периоперационные характеристики, <i>n</i> (%) или Me (IQR)</b>            |                                                                            |                      |                    |
| Тип операции                                                                 |                                                                            |                      |                    |
| Частичная резекция                                                           | 18 (37,5)                                                                  | 11 (22)              | 0,093 <sup>2</sup> |
| Мастэктомия                                                                  | 30 (62,5)                                                                  | 39 (78)              |                    |
| Время анестезии, мин                                                         | 87,5 (75,0–102,5)                                                          | 90,0 (70,0–105,0)    | 0,839 <sup>1</sup> |
| Время операции, мин                                                          | 70,0 (60,0–90,0)                                                           | 70,0 (60,0–90,0)     | 0,937 <sup>1</sup> |
| Время введения анестетика, мин                                               | 85 (75–100)                                                                | 90 (70–105)          | 0,908 <sup>1</sup> |
| Доза интраоперационно введенного фентанила (мг)                              | 0,3 (0,3–0,4)                                                              | 0,4 (0,3–0,5)        | 0,534 <sup>1</sup> |
| Доза интраоперационно введенного пропофола (мг)                              | 1,5–2,2 мг/кг —<br>индукция в анестезию.<br>Нет — поддержание<br>анестезии | 800 (600–1000)       | NA                 |
| Доза интраоперационно введенного севофлурана для поддержания анестезии (МАК) | 0,9 (0,8–1,0)                                                              | Нет                  | NA                 |

**Примечание.** <sup>1</sup> — тест Манна–Уитни; <sup>2</sup> — тест  $\chi^2$ ; <sup>3</sup> — точный тест Фишера; <sup>4</sup> — расширение Фишера–Фримана–Хэлтона. NA — неприменимо; Me — медианное значение; IQR — интерквартильный размах; *n* — число пациентов с данным параметром.

**Таблица 2. Сывороточные биомаркеры пациентов в группах ИА и ТВА, Ме [Q1; Q3].**

| Лабораторные параметры                                          |                                         | Значение параметров в группах |                         | p <sup>1</sup> |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------|
|                                                                 |                                         | ИА, n=48                      | ТВА, n=50               |                |
| С-реактивный белок (СРБ), мг/л                                  | До операции                             | 0,7 [0,29; 2,21]              | 1,49 [0,77; 3,91]       | 0,023          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 0,77 [0,31; 2,29]             | 1,45 [0,79; 4,01]       | 0,038          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -3,19 [-11,29; 1,66]          | -0,44 [-6,22; 6,14]     | 0,112          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 5,84 [2,45; 10,75]            | 5,54 [2,87; 11,78]      | 0,848          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 466,38 [191,73; 1015,35]      | 260,56 [73,29; 631,25]  | 0,044          |
| IgA, г/л                                                        | До операции                             | 2,33 [1,56; 3,06]             | 1,09 [0,47; 2,25]       | <0,001         |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 2,27 [1,55; 2,98]             | 1,42 [0,81; 2,45]       | <0,001         |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -3,01 [-9,34; 2,73]           | 6,22 [-8,09; 82,75]     | 0,011          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 2,23 [1,67; 2,75]             | 1,11 [0,46; 1,99]       | <0,001         |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | -5,64 [-15,32; 3,63]          | -5,84 [-26,4; 6,48]     | 0,629          |
| IgM, г/л                                                        | До операции                             | 0,82 [0,51; 1,23]             | 0,74 [0,33; 1,11]       | 0,058          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 0,84 [0,61; 1,17]             | 0,72 [0,39; 1,22]       | 0,207          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -4,55 [-13,07; 0,88]          | 9,3 [-12,04; 70,95]     | 0,031          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 0,81 [0,58; 1,17]             | 0,57 [0,35; 0,89]       | 0,005          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | -3,4 [-15,4; 10,84]           | -9,63 [-35,68; 17,99]   | 0,298          |
| IgG, г/л                                                        | До операции                             | 10,09 [8,22; 12,8]            | 5,76 [2,52; 10,6]       | <0,001         |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 10,05 [8,15; 11,8]            | 7,98 [3,95; 10,23]      | <0,001         |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -4,77 [-11,9; 1,49]           | 4,3 [-7,21; 85,7]       | 0,013          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 9,76 [8,26; 11,2]             | 5,64 [2,11; 9,96]       | <0,001         |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | -7,85 [-15,5; -0,76]          | -8,53 [-32,06; 3,79]    | 0,589          |
| С3, г/л                                                         | До операции                             | 1,25 [1,08; 1,36]             | 1,3 [1,11; 1,49]        | 0,161          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 1,2 [1,03; 1,35]              | 1,34 [1,12; 1,48]       | 0,078          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -4,88 [-7,73; -0,2]           | -2,41 [-8,76; 2,22]     | 0,350          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 1,23 [1,02; 1,39]             | 1,31 [1,17; 1,48]       | 0,086          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | -2,52 [-7,65; 2,41]           | 0,27 [-4,5; 5,02]       | 0,111          |
| С4, г/л                                                         | До операции                             | 0,31 [0,25; 0,35]             | 0,31 [0,24; 0,36]       | 0,752          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 0,3 [0,23; 0,33]              | 0,31 [0,23; 0,35]       | 0,709          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | -4,73 [-8,59; 0,6]            | -1,86 [-7,64; 2,17]     | 0,346          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 0,3 [0,26; 0,34]              | 0,31 [0,24; 0,39]       | 0,621          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | -2,33 [-9,56; 5,5]            | 1,22 [-5,94; 10,86]     | 0,105          |
| ММП-9, нг/мл                                                    | До операции                             | 29,19 [13,71; 20]             | 11,17 [13,38; 19,3]     | 0,254          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 29,20 [15,93; 20]             | 11,17 [14,74; 20]       | 0,492          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 29,0 [0; 22,3]                | 11,02 [-1,69; 16,24]    | 0,905          |
| Абсолютное число нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л                | До операции                             | 47,3 [3,1; 4,6]               | 3,3 [2,5; 4]            | 0,086          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,5 [4; 7]                   | 49,5 [4,2; 7,35]        | 0,866          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 46,60 [8,53; 94,55]           | 49,66 [30,21; 131,74]   | 0,295          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 45,6 [5,2; 9,1]               | 49,5 [4,55; 8,6]        | 0,217          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 44,80 [36; 151,56]            | 49,80 [37,52; 172,25]   | 0,681          |
| Относительное число нейтрофилов, %                              | До операции                             | 47,5 [48,4; 63,9]             | 55,45 [51,38; 62]       | 0,865          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,7 [62,7; 87,4]             | 49,78 [66,65; 83,75]    | 0,789          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47,37 [10,56; 54,28]          | 33,13 [11,61; 53,35]    | 0,854          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 45,6 [64,35; 74,75]           | 49,6 [63,05; 73,35]     | 0,440          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47,22 [6,26; 41,23]           | 16,85 [4,97; 38,58]     | 0,831          |
| Абсолютное число лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> /л                 | До операции                             | 47,2 [1,7; 2,6]               | 2,1 [1,5; 2,36]         | 0,237          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,1 [0,7; 1,7]               | 1,3 [0,98; 1,62]        | 0,558          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 46, -47,22 [-62,33; -10,48]   | -36,55 [-50; -7,24]     | 0,055          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 45,2 [1,75; 2,45]             | 49,2 [1,55; 2,5]        | 0,604          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 44, -7,42 [-16,79; 13,13]     | 49,6 [13,96; 19,7]      | 0,193          |
| Относительное число лимфоцитов, %                               | До операции                             | 47,33 [26,5; 39]              | 33,75 [28,25; 38,28]    | 0,894          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,1 [10,2; 26]               | 16,4 [11,88; 25,53]     | 0,928          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, -58,61 [-65,37; -23,1]    | -49,39 [-62,6; -25,05]  | 0,593          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 45,2 [15,6; 25,85]            | 49,23 [18,6; 27]        | 0,269          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47, -34,36 [-59,79; -21,92]   | -29,41 [-47,22; -15,24] | 0,165          |
| Абсолютное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (индекс, НЛИ) | До операции                             | 47,1 [1,24; 2,43]             | 1,65 [1,34; 2,18]       | 0,767          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,4 [2,4; 9]                 | 49,4 [2,5; 6,78]        | 0,519          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47,246 [36,4; 343,55]         | 135,74 [33,94; 263,89]  | 0,294          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 45,3 [2,46; 4,81]             | 49,3 [2,3; 3,91]        | 0,333          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47,79 [19,61; 182,45]         | 64,38 [18,28; 140,62]   | 0,636          |
| Т-лимфоциты (CD3+), %                                           | До операции                             | 47,7 [64,9; 78,9]             | 70,75 [62,1; 78,1]      | 0,829          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,6 [54,1; 74,9]             | 65,95 [54,7; 72,63]     | 0,549          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, -8,17 [-18,65; 2,02]      | -6,41 [-20,62; 1,2]     | 0,657          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 47,7 [65,5; 81,2]             | 71,9 [66,78; 77,58]     | 0,654          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47,1 [2; -4,19; 6,78]         | 2,39 [-5,57; 10,66]     | 0,945          |
| Т-хелперы (CD3+CD4+), %                                         | До операции                             | 47,6 [53,9; 66,8]             | 59,75 [52,88; 71,13]    | 0,798          |
|                                                                 | 1 ч после операции                      | 47,6 [53,7; 68,2]             | 56,8 [43,58; 69,38]     | 0,292          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, -1,16 [-6,47; 7,46]       | -3,18 [-16; 3,78]       | 0,136          |
|                                                                 | 24 ч после операции                     | 47,6 [56,7; 71,5]             | 63,4 [52,6; 72,23]      | 0,518          |
|                                                                 | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47,4 [0,83; 12,86]            | 3,88 [-3,77; 14,23]     | 0,675          |

## Продолжение табл. 2.

| Лабораторные параметры                                               |                                         | Значение параметров в группах  |                           | $p^1$        |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------|
|                                                                      |                                         | ИА, $n=48$                     | ТВА, $n=50$               |              |
| Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %                            | До операции                             | 47, 32 [25,3; 38,6]            | 32,65 [22,2; 39,68]       | 0,940        |
|                                                                      | 1 ч после операции                      | 47, 31 [26; 37,6]              | 36 [22,8; 45,7]           | 0,392        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, -2,54 [-10,58; 11,93]      | 4,39 [-6,4; 23,74]        | 0,075        |
|                                                                      | 24 ч после операции                     | 47, 27 [22,7; 36,2]            | 30,15 [21,63; 38,7]       | 0,433        |
| Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD8+)                    | До операции                             | 46, 1,85 [1,49; 2,5]           | 1,66 [1,34; 3,22]         | 0,872        |
|                                                                      | 1 ч после операции                      | 47, 1,95 [1,47; 2,52]          | 1,54 [0,97; 2,88]         | 0,203        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | <b>46, 1,58 [-16; 18,4]</b>    | <b>-8,15 [-35; 10,16]</b> | <b>0,033</b> |
|                                                                      | 24 ч после операции                     | 45, 2,57 [1,61; 3,06]          | 49, 2,13 [1,36; 3,2]      | 0,394        |
| В-лимфоциты, %                                                       | До операции                             | 45, 11,26 [-4,98; 36,06]       | 49, 15,87 [-9,2; 35,84]   | 0,907        |
|                                                                      | 1 ч после операции                      | 47, 8,9 [7; 11,5]              | 9,65 [6,18; 13,18]        | 0,762        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, 25,41 [2,53; 44,83]        | 29,7 [-6,3; 44,39]        | 0,765        |
|                                                                      | 24 ч после операции                     | 47, 12,7 [8,5; 15,7]           | 49, 12,3 [9; 17,1]        | 0,484        |
| NK-клетки, %                                                         | До операции                             | 47, 40,59 [9,01; 61,18]        | 49, 30,88 [9,31; 68,73]   | 0,498        |
|                                                                      | 1 ч после операции                      | 47, 16,2 [11,8; 23,4]          | 14,9 [8,63; 22,3]         | 0,191        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 47, 16 [10,3; 27,9]            | 17,5 [10,48; 26]          | 0,988        |
|                                                                      | 24 ч после операции                     | 47, 14,42 [-29,71; 65,87]      | 20,21 [-14,58; 83,06]     | 0,259        |
| Т-лимфоциты (CD3+), В-лимфоциты (CD19+CD3), NK-клетки (CD3-CD16+), % | До операции                             | 47, 11,3 [8; 16,6]             | 48, 8,95 [6,43; 14,78]    | 0,189        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 47, -35,91 [-53,82; 0,78]      | 48, -35,93 [-52,71; 6,72] | 0,615        |
|                                                                      | До операции                             | <b>46, 98,5 [96,53; 99,95]</b> | <b>97,2 [95,18; 98,6]</b> | <b>0,021</b> |
|                                                                      | 1 ч после операции                      | 47, 98,3 [95,5; 99,9]          | 97,25 [93,78; 99,23]      | 0,151        |
| В-лимфоциты (CD19+CD3), NK-клетки (CD3-CD16+), %                     | % изменения от исходного уровня до 1 ч  | 46, -0,3 [-3,22; 2,56]         | 0,36 [-2,54; 2]           | 0,668        |
|                                                                      | 24 ч после операции                     | 45, 98,4 [96,6; 99,55]         | 48, 97,4 [94,3; 99,08]    | 0,105        |
|                                                                      | % изменения от исходного уровня до 24 ч | 44, -0,35 [-1,87; 1,89]        | 48, 0,07 [-2,31; 2,76]    | 0,487        |

**Примечание.** <sup>1</sup> — тест Манна-Уитни; *Me* — медиана; *Q1* и *Q3* — первый и третий квартили соответственно. Для неполных данных представлено количество наблюдений.

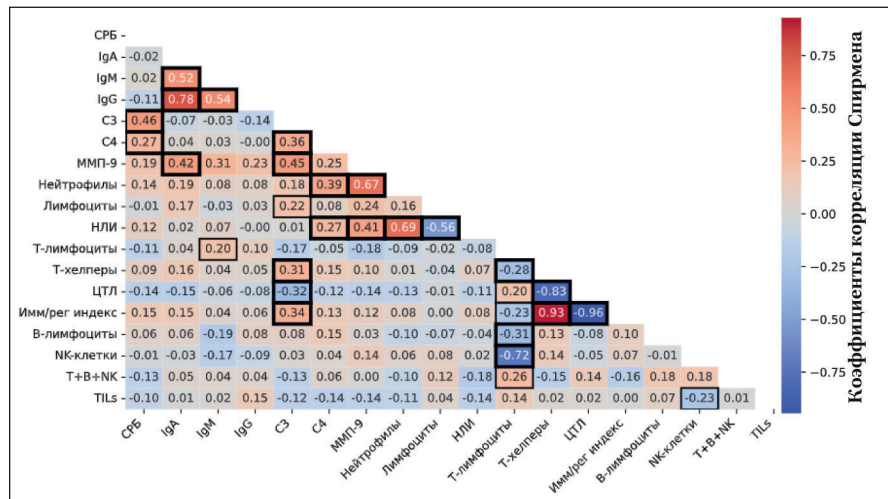
иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4), количеством Т-киллеров, NK-клеток, нейтрофилов, которая варьировала от слабой до средней ( $p$ -значения от  $<0,001$  до 0,031; коэффициенты корреляции  $R$  — от 0,248 до 0,566).

## Изменения к 1 сут.

На рис. 3, *b* в виде тепловой карты представили результаты корреляционного анализа относительных изменений параметров через 1 сут после операции в группе ИА.

Характер и направленность изменений иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента к 24 ч не менялись относительно предыдущего этапа измерений. Концентрации всех компонентов гуморального иммунитета продолжала снижаться с различной степенью корреляционной связи.

Между количеством Т-киллеров и NK-клеток обнаружили сильную положительную связь ( $p<0,001$ ;  $R=0,743$ ), сопряженную со смещением значений в меньшую сторону. Нейтрофилы количественно более не коррелировали с килле-



**Рис. 2.** Тепловая карта коэффициентов корреляции Спирмана предоперационных (инициальных) значений параметров.

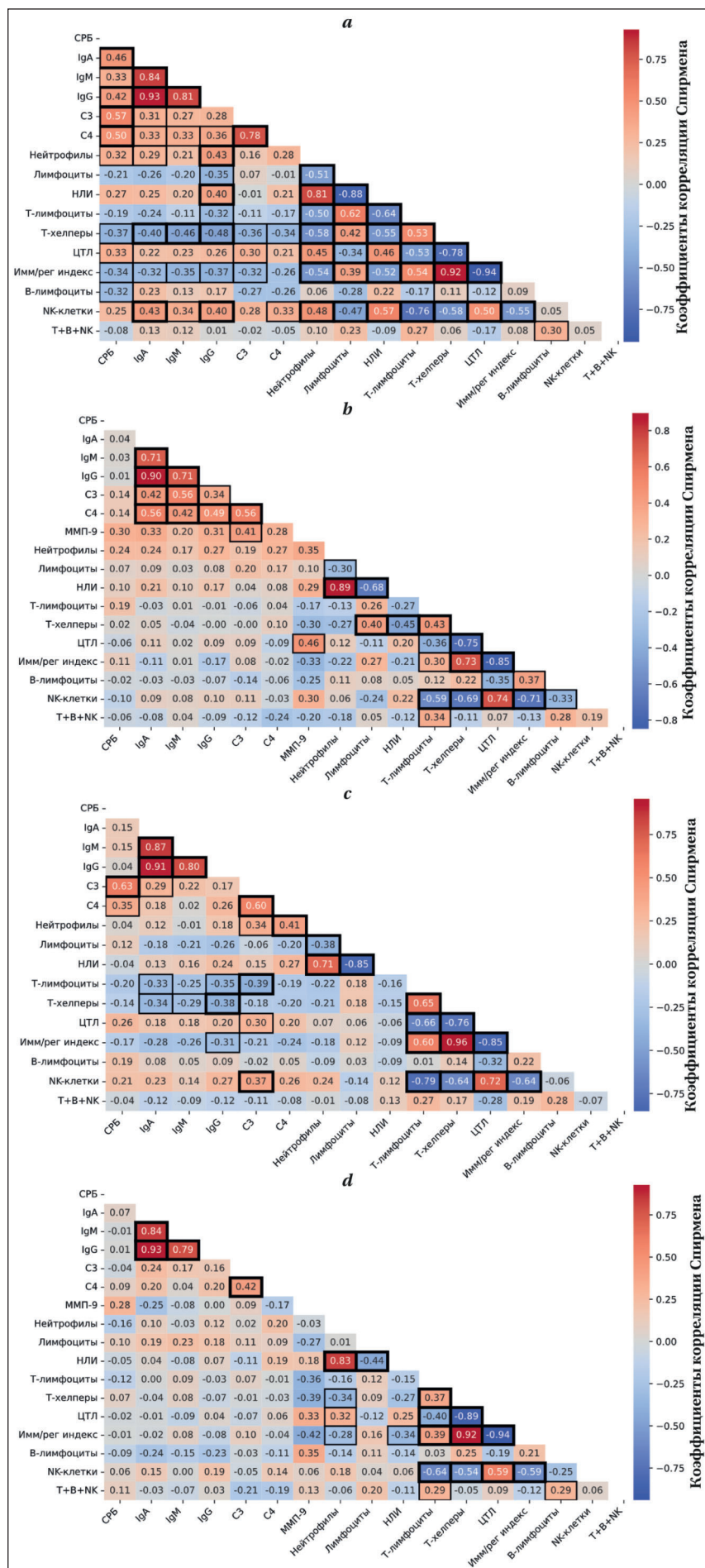
**Примечание.** Для коэффициентов, выделенных рамкой, корреляция статистически значима: с тонкой границей рамки — на уровне  $p<0,05$ , с утолщенной границей — на уровне  $p<0,01$ . CRP — С-реактивный белок; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты; Имм/рег индекс — иммунорегуляторный индекс; Т+B+NK — суммарное число Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

рами. Сохранялась сильная отрицательная корреляция между Т-хелперами и Т-киллерами.

Взаимосвязь между гуморальным и клеточным иммунитетом исчезала. Концентрация ЦРБ уже не имела связи с другими параметрами.

## Тотальная внутривенная анестезия

**Изменения к 1 ч.** Результаты корреляционного анализа относительных изменений пара-



метров через 1 ч после операции в группе ТВА представили в виде тепловой карты (рис. 3, с).

Все иммуноглобулины имели высокую или очень высокую силу положительной корреляционной связи ( $p$ -значения  $<0,001$ ;  $R$ менялся от 0,802 до 0,907). Наблюдали синхронное увеличение концентраций всех иммуноглобулинов.

Между содержанием компонентов системы комплемента C3 и C4 обнаружили положительную взаимосвязь средней силы ( $p<0,001$ ;  $R=0,596$ ). Концентрации данных белков в плазме пациентов через 1 ч после операции были меньше инициальных.

Для пяти из шести парных сравнений между компонентами системы комплемента (C3, C4) и иммуноглобулинами (IgA, IgM, IgG) не обнаружили статистически значимой корреляционной связи. Для 1 пары исследуемых параметров (IgA и C3) показали слабую положительную взаимосвязь ( $p=0,039$ ;  $R=0,293$ ).

Разные компоненты гуморального иммунитета реагировали, в целом, разнонаправленно: концентрации иммуноглобулинов синхрон-

Рис. 3. Тепловые карты коэффициентов корреляции Спирмена для относительных изменений параметров за 1 ч (а, с) и 1-е сутки (b, d) в группах интубационной анестезии (ИА; а, b) и тотальной внутривенной анестезии (ТВА; с, d).

Примечание. Для коэффициентов, выделенных рамкой, корреляция статистически значима: с тонкой границей рамки — на уровне  $p<0,05$  с утолщенной границей — на уровне  $p<0,01$ . СРБ — С-реактивный белок; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ЦТЛ — цитотоксические лимфоциты; Имм/рег индекс — иммунорегуляторный индекс; Т+В+NK — суммарное число Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток; TILs — опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

**Таблица 3. Сравнительная характеристика взаимосвязи параметров в группах ИА и ТВА через 1 ч и 1-е сутки после операции**

| Параметры                        | Значения параметров в группах |                                    |                                 |                       |                                            |                       |                       |                       |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                  | ИА, <i>n</i> =48              |                                    |                                 |                       | ТВА, <i>n</i> =50                          |                       |                       |                       |
|                                  | 1 ч                           |                                    | 1-е сутки                       |                       | 1 ч                                        |                       | 1-е сутки             |                       |
|                                  | сила связи                    | направление изменения              | сила связи                      | направление изменения | сила связи                                 | направление изменения | сила связи            | направление изменения |
| Иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG)  | очень сильная                 | ↓↓                                 | сильная/очень сильная           | ↓↓                    | сильная/очень сильная                      | ↑↑                    | сильная/очень сильная | ↓↓                    |
| Система комплемента (С3, С4)     | сильная                       | ↓↓                                 | средняя                         | ↓↓                    | средняя                                    | ↓↓                    | средняя               | ↑↑                    |
| Гуморальный иммунитет            | слабая                        | ↓↓                                 | слабая/средняя                  | ↓↓                    | 5/6 нет, 1 — слабая (IgA и С3)             | ↑↑ (С3↓)              | нет                   |                       |
| Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы | средняя                       | ↑↑ (Т-киллеры↓)                    | сильная (Т-киллеры и NK-клетки) | ↓↓ (Нейтрофилы↑)      | сильная (Т-киллеры и NK-клетки)            | ↑↑                    | слабая/средняя        | ↓↓ (Нейтрофилы↑)      |
| Гумор. и клет. иммунитет         | слабая/средняя                | ↓↓ (кроме NK-клеток и нейтрофилов) | нет                             |                       | нет или слабая                             |                       | нет                   |                       |
| СРБ с гумор. и клет. иммунитетом | слабая/средняя                | ↓↓                                 | нет                             |                       | средняя с компонентами системы комплемента | ↓↓                    | нет                   |                       |

**Примечание.** Гумор. — гуморальный, клет. — клеточный иммунитет. Однонаправленные стрелки — положительная корреляция; разнонаправленные — отрицательная.

но увеличивались, в то время как компоненты системы комплемента связанно снижались, однако между характеристиками этих систем не было статистически значимой взаимосвязи.

Корреляция между количеством Т-киллеров и NK-клеток была сильной, положительной ( $p<0,001$ ;  $R=0,722$ , число киллеров в плазме пациентов связанно увеличивалось). Нейтрофилы не имели статистически значимой количественной связи с NK-клетками и Т-киллерами. Однако присутствовала сильная отрицательная корреляция между NK-клетками и Т-хелперами ( $p<0,001$ ;  $R=-0,759$ ).

Для большинства парных сравнений между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, С3, С4) и клетками системы «уничтожения чужеродных агентов» (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) не обнаружили статистически значимой корреляции. Для отдельных параметров (3 пары из 15) показали слабую положительную связь ( $p$ -значения в интервале от 0,007 до 0,034;  $R$  изменялся от 0,301 до 0,374). Также нейтрофилы коррелировали с С4 со средней силой связи ( $p=0,003$ ;  $R=0,415$ ). В целом, в данной группе не наблюдали синхронного изменения гуморального и клеточного иммунитета.

Концентрация СРБ не коррелировала с показателями клеточного иммунитета и содержанием иммуноглобулинов, однако, имела место положительная взаимосвязь средней силы с показателями системы комплемента (с С3:  $p<0,001$ ;  $R=0,63$ ; с С4:  $p=0,012$ ;  $R=0,354$ ).

**Изменения к 1 сут.** На рис. 3, *d* в виде тепловой карты представили результаты корреляционного анализа относительных изменений параметров через 1 сут после операции в группе ТВА.

Концентрации иммуноглобулинов имели высокую или очень высокую силу положительной корреляционной связи между собой ( $p$ -значения  $<0,001$ ;  $R$  менялся от 0,786 до 0,926). При этом наблюдали синхронное снижение их концентрации.

Концентрации компонентов системы комплемента (С3 и С4) увеличивались со средней силой положительной корреляционной связи ( $p=0,002$ ;  $R=0,422$ ).

Между содержанием белков системы комплемента (С3, С4) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) не обнаружили статистически значимых корреляций. Следовательно, системная направленность изменений показателей гуморального иммунитета отсутствовала.

Корреляция между числом Т-киллеров и NK-клеток была положительной, средней силы ( $p<0,001$ ;  $R=0,592$ , количество киллеров связанно уменьшалось). Нейтрофилы были слабо положительно связаны количественно с Т-киллерами ( $p=0,027$ ;  $R=0,316$ ), но не коррелировали с NK-клетками. Сохранялась отрицательная связь средней силы между NK-клетками и Т-хелперами.

Статистически значимые связи между показателями гуморального и клеточного иммунитета не обнаружили.

Концентрация ЦРБ также не имела связи с иммунологическими параметрами.

Взаимосвязь параметров в группах ИА и ТВА через 1 ч и 1 сут после операции представляли в табл. 3.

**Общая и безрецидивная выживаемость.** В рамках годового наблюдения за пациентами, не выявили рецидивов заболевания или летальных исходов.

### Обсуждение

В группе ИА выявили выраженные корреляционные связи между иммуноглобулинами (IgA, IgM, IgG) и компонентами системы комплемента (C3, C4), а также их общую взаимосвязанную динамику.

Возможные механизмы данного эффекта включают прямое воздействие анестетиков на В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов. Исследования показывают, что такие анестетики, как изофлуран и севофлуран, могут угнетать функцию В-лимфоцитов через модуляцию сигнальных путей и подавление транскрипции генов, ответственных за синтез антител [14]. Повышение уровня кортизола, связанное с воздействием анестетических агентов и хирургическим стрессом, может оказывать влияние на иммунный ответ, снижая выработку антител за счет изменения активности В-лимфоцитов [15]. Снижение содержания компонентов системы комплемента (C3 и C4) может быть обусловлено как их повышенной активацией и последующим потреблением в ответ на системное воспаление, ассоциированное ингаляционными анестетиками, так и возможным угнетающим влиянием анестетиков на печень, ответственную за синтез белков [16]. Корреляция между компонентами комплемента и иммуноглобулинами подтверждает их совместное участие в гуморальном иммунитете и подчеркивает важность комплексного подхода к изучению механизмов их взаимодействия.

Полученные результаты контрастируют с данными исследования A. L. Kvarnström и соавт. [17] у пациентов, проходящих колоректальные операции, в котором было показано, что содержание C3a и SC5b-9 значительно увеличивалось как во время операции, так и после нее в группах ИА и ТВА. Эти различия подчеркивают значимое влияние хирургического стресса на активацию системы комплемента, с пиком содержания C3a во время операции и сохраняющимся его повышением через 24 ч после хирургического вмешательства, что указывает на длительное воздействие хирургического стресса на систему комплемента.

Так как на сегодняшний день отсутствуют клинические исследования, демонстрирующие

угнетение гуморального иммунитета под воздействием ингаляционных анестетиков за счет снижения уровня иммуноглобулинов, полученные данные требуют подтверждения.

Высокая отрицательная корреляция между NK-клетками и Т-хелперами может быть результатом «конкуренции» между клетками врожденного и адаптивного иммунитета. NK-клетки являются ключевыми игроками во врожденной иммунной системе и обладают способностью уничтожать опухолевые клетки без предварительной активации, однако их функциональная активность и эффективность могут значительно усиливаться под воздействием определенных цитокинов. В то же время, Т-клетки представляют адаптивный иммунитет и требуют полной активации для выполнения своих функций. Таким образом, механизм подобного разнонаправленного изменения можно объяснить конкуренцией клеток за ограниченные ресурсы в виде цитокинов и ростовых факторов, что может приводить к подавлению одной популяции клеток при повышении активности другой [18, 19].

В литературе было показано, что для активации NK-клеток и Т-хелперов требуются IL-2 и IL-15, дисбаланс которых может привести к предпочтительной активации одного типа клеток за счет другого [20]. При воздействии анестетиков возможна дисрегуляция продукции IL-2 и других цитокинов, что может приводить к подавлению Т-клеточного иммунитета в пользу активности NK-клеток или наоборот, в зависимости от цитокинового окружения [21].

Стоит отметить, что в нормальных условиях Т-хелперы играют ключевую роль в активации и поддержке цитотоксических Т-клеток. Они способствуют их пролиферации и дифференцировке, обеспечивая тем самым адекватный цитотоксический ответ против опухолевых клеток. Однако при воздействии ингаляционных анестетиков может происходить угнетение функции Т-хелперов, что, в свою очередь, приводит к снижению цитотоксической активности CD8+ клеток. Такое смещение иммунного баланса может объяснить снижение противоопухолевой активности организма и увеличение риска рецидива заболевания [22].

Хотя конкретные мишени ингаляционных анестетиков в иммунной системе еще не были четко определены, уже известны молекулярные и клеточные события, участвующие в модуляции иммунной системы этими препаратами, включая как уменьшение количества иммунных клеток вследствие их гибели, так и подавление клеточных иммунных функций [16]. Учитывая гетерогенность иммунных ответов, иммуносупрессия, вероятно, более сложна, чем предполагалось. Дальнейшие клинические исследо-

вания с подробным изучением иммунных параметров крови позволят уточнить механизмы модуляции иммунной системы ингаляционными анестетиками и их взаимосвязи. Анализ слабой корреляции между компонентами гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG, C3, C4) и клетками системы уничтожения чужеродных агентов (Т-киллеры, NK-клетки, нейтрофилы) указывает на возможную разную чувствительность этих систем к воздействию анестетиков. Это может свидетельствовать о различии в механизмах активации и регуляции гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, индивидуальные вариации иммунного ответа среди пациентов могут способствовать разнообразию реакции на анестезию и стресс.

Представляется, что в группе ТВА отсутствовал некий единый фактор иммунного влияния, так как к 1 ч часть компонентов гуморального иммунитета связано увеличивается (иммуноглобулины), другая часть показателей гуморального иммунитета (система комплемента) уменьшалась, но изменение этих систем не было связано между собой. При этом часть клеточного иммунитета (Т-киллеры) синхронно активировалась, что приводит к увеличению их числа через 1 ч после операции. Через 24 ч после операции компоненты гуморального иммунитета (иммуноглобулины и система комплемента) более не коррелировали между собой. Количество Т-киллеров синхронно уменьшалось, но связи между изменениями клеточного и гуморального иммунитета не обнаружили.

Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные указывают на то, что пропофол оказывает менее выраженное иммуносупрессивное действие по сравнению с ингаляционными анестетиками, при этом не вызывая значительного угнетения активности NK-клеток и оказывая минимальное влияние на функции макрофагов, включая их миграцию и поляризацию,

что может способствовать сохранению иммунных функций [23].

Несмотря на вышеописанные изменения иммунитета, общая и безрецидивная выживаемость через год после операции в группах ИА и ТВА составила 100%.

Отсутствие смертности в изучаемой когорте пациентов, вероятно, связано с ее низким риском среди пациенток с 1А-2А стадией рака молочной железы (Т1-2, N0, M0). Выбор данной категории пациентов, безусловно, снижает внешнюю валидность исследования и возможность экстраполяции его результатов на долгосрочные исходы оперативного вмешательства.

Отсутствие неблагоприятных событий могло быть также связано с недостаточным размером выборки. Несмотря на невозможность расчета апостериорной мощности исследования для оценки общей и безрецидивной выживаемости в виду отсутствия рецидивов и летальных исходов, низкая вероятность возникновения данных событий в изучаемой популяции в сочетании с малым объемом выборки указывают на недостаточную мощность исследования долгосрочных исходов и является его ограничением.

## Заключение

ИА сопровождается синхронным изменением компонентов гуморального иммунитета, а ТВА — разнонаправленными реакциями иммунного ответа, что свидетельствует о возможных различиях воздействия ИА и ТВА на иммунную систему. Тем не менее, влияния типа анестезии на общую и безрецидивную выживаемость пациенток с 1А-2А стадиями рака молочной железы в период 1 года после оперативного вмешательства не обнаружили. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов влияния различных анестетиков на иммунный статус и связи типа анестезии с отдаленными онкологическими исходами.

## Литература

- Hiller J. G., Perry N. J., Poulogiannis G., Riedel B., Sloan E. K. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (4): 205–218. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.194. PMID: 29283170.
- Chang C.-Y., Wu M.-Y., Chien Y.-J., Su I.-M., Wang S.-C., Kao M.-C. Anesthesia and long-term oncological outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021; 132 (3): 623–634. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005237. PMID: 33105278.
- Степанов А. В., Шаповалов К. Г. Мониторинг иммунной системы у пациентов в критическом состоянии (обзор). *Общая Реаниматология*. 2024; 20 (3): 42–52. Stepanov A. V., Shapovalov K. G. Monitoring the immune system in critically ill patients (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (3): 42–52. (in Russ&Eng). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-3-2388.
- Овечкин А. М., Политов М. Е., Сокологорский С. В., Евсюкова М. А. Пропофол или ингаляционные анестетики: можно ли говорить о ренессансе тотальной внутривенной анестезии? *Анестезиология и Реаниматология*. 2021; (5): 71–79. Ovechkin A. M., Politov M. E., Sokologorsky S. V., Evsyukova M. A. Propofol vs inhalation anesthetics: can we talk about the renaissance of total intravenous anesthesia? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2021; (5): 71–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/ANAESTHESIOLOGY202105171.
- Sumi C., Matsuo Y., Kusunoki M., Shoji T., Uba T., Iwai T., Bono H., Hirota K. Cancerous phenotypes associated with hypoxia-inducible factors are not influenced by the volatile anesthetic isoflurane in renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215072. DOI: 10.1371/journal.pone.0215072. PMID: 30986231.
- Efremov S. M., Kozireva V. S., Moroz G. B., Abubakirov M. N., Shkoda O. S., Shilova A. N., Yarmoshuk S. V., et al. The immunosuppressive effects of volatile versus intravenous anesthesia combined with epidural analgesia on kidney cancer: a pilot randomized controlled trial. *Korean J Anes-*

- thesiol.* 2020; 73 (6): 525–533.  
DOI: 10.4097/kja.19461. PMID: 32098012.
7. Cho J. S., Lee M.-H., Kim S. Il., Park S., Park H. S., Lee J. H., Koo B.-N. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective randomized study. *Int J Med Sci.* 2017; 14 (10): 970. PMID: 28924368.
  8. Buckley A., McQuaid S., Johnson P., Buggy D. J. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014; 113 (suppl\_1): i56–62. PMID: 25009196.
  9. Ситкин С. И. Возможности ингаляционных анестетиков в блокировании чрезмерной воспалительной реакции: обзор литературы. *Вестник Интенсивной Терапии Имени А И Салтанова.* 2022; 2022 (3): 102–110. Sitkin S. I. Possibilities of inhalation anesthetics in blocking an excessive inflammatory response: a review. *Ann Crit Care = Vestnik Intensiivnoy Terapii im A I Saltanova.* 2022; 2022 (3): 102–110. (in Russ). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-102-110.
  10. Ackerman R. S., Luddy K. A., Icard B. E., Piñeiro Fernández J., Gatenby R. A., Muncey A. R. The effects of anesthetics and perioperative medications on immune function: a narrative review. *Anesth Analg.* 2021; 133 (3): 676–689. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005607. PMID: 34100781.
  11. Лихванцев В. В., Ландони Д., Субботин В. В., Каданцева К. К., Жукова Л. А., Ядгаров М. Я., Белетти А., с соавт. Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований). *Общая Реаниматология.* 2022; 18 (4): 20–28. Likhvantsev V. V., Landoni D., Subbotin V. V., Kadantseva K. K., Zhukova L. A., Yadgarov M. Ya., Beletti A., et al. Impact of anesthesia method on immune response in patients undergoing radical surgery for breast cancer (a meta-analysis of comparative clinical studies). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2022; 18 (4): 20–28. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-20-28.
  12. Kadantseva K., Subbotin V., Akchulpanov R., Berikashvili L., Yadgarov M., Zhukova L., Kvetenadze G., et al. The impact of inhalation versus total intravenous anesthesia on the immune status in patients undergoing breast cancer surgery: a double-blind randomized clinical trial (TeMP). *Front Oncol.* 2024; 14. DOI: 10.3389/fonc.2024.1401910. PMID: 39132502.
  13. Resources for Correlation > Spearmans Correlation Coefficient from statstutor n.d.: <https://www.statstutor.ac.uk/topics/correlation/spearmans-correlation-coefficient/> (accessed July 29, 2024).
  14. Snyder G. L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010; 105 (2): 106–115. PMID: 20627881.
  15. Rossaint J., Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth Analg.* 2018; 126 (3): 1058–1067. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002484. PMID: 28922235.
  16. Stollings L. M., Jia L.-J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune modulation by volatile nesthetics. *Anesthesiology.* 2016; 125 (2): 399–411. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001195. PMID: 27286478.
  17. Kvarnström A. L., Sarbinowski R. T., Bengtson J.-P., Jacobsson L. M., Bengtsson A. L. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol.* 2012; 75 (5): 510–516. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2012.02672.x. PMID: 22229650.
  18. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., Walzer T., Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol.* 2008; 9 (5): 503–510. DOI: 10.1038/ni1582. PMID: 18425107.
  19. Griffith C. D., Kamath M. B. Effect of halothane and nitrous oxide anaesthesia on natural killer lymphocytes from patients with benign and malignant breast disease. *Br J Anaesth.* 1986; 58 (5): 540–543. DOI: 10.1093/bja/58.5.540. PMID: 3964519.
  20. Ferlazzo G., Morandi B. Cross-talks between natural killer cells and distinct subsets of dendritic cells. *Front Immunol.* 2014; 5: 159. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00159. PMID: 24782864.
  21. Jafarzadeh A., Hadavi M., Hassanshahi G., Rezaeian M., Vazirinejad R. General anesthetics on immune system cytokines: a narrative review article. *Anesthesiol Pain Med.* 2020; 10 (4): e103033. DOI: 10.5812/aapm.103033. PMID: 33134146.
  22. Chaudhry A., Rudra D., Treuting P., Samstein R. M., Liang Y., Kas A., Rudensky A. Y. CD4+ regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science.* 2009; 326 (5955): 986–991. DOI: 10.1126/science.1172702. PMID: 19797626.
  23. Perry N., Wigmore T. Propofol (TIVA) versus volatile-based anesthetics: is there any oncological benefit? *Curr Anesthesiol Rep.* 2018; 8. DOI: 10.1007/s40140-018-0296-z.

Поступила 19.09.2024  
Принята в печать 27.11.2024