

ЭНЕРГОПОТРЕБЛЕНИЕ ПРИ ТРАВМАТИЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИИПригородов М.В., Капралов С.В.,
Симакова М.А., Масляков В.В.*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского», Саратов

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_2_154

Резюме. Изучение интраоперационного энергопотребления является важным показателем оценки формирования критических инцидентов пациентов, «адекватности защиты пациента от операционного стресса». Для их профилактики назначается интенсивная терапия, направленная на восстановление метаболических потерь, развившихся под действием операционного стресса.

Для исследования данной проблемы было проведено пилотное исследование на базе Университетской клинической больницы №1 им С.Р. Миротворцева (Саратов) с целью определения возможности динамической оценки энергопотребления при травматичных оперативных вмешательствах. Энергопотребление изучали у трех хирургических онкологических пациентов, подвергшихся торако-абдоминальным вмешательствам под сочетанной анестезией. По данным мониторинга наркозного аппарата CARESTATION 650 на основании данных O_2 , CO_2 , MV_{exp} , барометрического давления определяли потребление O_2 и элиминацию CO_2 , рассчитывали энергопотребление. Регистрировали названные параметры и показатель на 6 этапах операционного вмешательства (сочетанная анестезия, начало операции, травматичный этап (абдоминальный, торакальный), конец операции, конец анестезии). Отмечали возникающие критические инциденты во время анестезии и операции. В данной работе применялись методы семантического анализа для обобщения данных научных публикаций, размещенных в наукометрических базах PubMed (PubMed Central® (PMC) is a free full-text archive), Web of Science, Scopus, RINCC.

По результатам исследования отмечено необходимость определения ASA на основе фоновых, сопутствующих заболеваний, общего состояния пациента, предположительной сложности анестезии и травматичности оперативного вмешательства, для непрерывного периоперационного мониторинга необходимо анализировать параметры потребления O_2 и элиминации CO_2 , показатели энергопотребления.

Выявлено, что в зависимости от возникших критических инцидентов показатели газообмена и энергообмена отличаются в каждом из представленных клинических случаев.

Ключевые слова: энергопотребление, травматичность, хирургическое вмешательство, сочетанная анестезия.

Введение

При оперативных вмешательствах наряду с Гарвардским стандартом мониторинга изучают вызванные потенциалы, контролируют нервно-мышечную проводимость, оценивают статус ВНС (ПНС — ритмокардиограмма; СНС — динамика СДД), контролируют концентрацию общего анестетика в крови и воздухе, которым дышит пациент (показатель MAC), проводят BIS мониторинг (активность головного мозга и одновременно нервно-мышечной проводимости). В целом на современном этапе развития анестезиологии и реаниматологии судят об «адекватности защиты больного от

анестезиолого-операционного дистресса». Но названная проблема значительно шире и глубже, если рассматривать больного как целостный организм с позиций функциональных систем. Гомеостаз целесообразно изучать не по отклонению методом трендов, но по возмущению ответной реакции функциональных систем на раздражитель. Такой подход можно реализовать при динамической интраоперационной оценке энергетически-газового обмена.

Цель работы: на основании интраоперационной динамической оценки газового обмена и энергопотребления уточнить механизм возникновения критических инцидентов.

Материалы и методы

Проведено пилотное исследование. Изучали энергопотребление у трех онкологических больных, подвергшихся торако-абдоминальным вмешательствам под сочетанной анестезией.

Первый больной — мужчина 57 лет, рост 180 см, масса тела 99 кг, индекс массы тела $30,56 \text{ кг/м}^2$, площадь тела $2,22 \text{ м}^2$. Диагноз — рак нижней трети пищевода Т3N2M0, MTS в NL 9 вдоль чревного ствола, декомпенсированный стеноз пищевода, синдром дисфонии, хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, риск IV — 3, перенесенный острый инфаркт миокарда, редкая желудочковая экстрасистолия, хронический

ENERGY CONSUMPTION DURING TRAUMATIC SURGICAL
INTERVENTIONS UNDER COMBINED ANESTHESIAPrigorodov M.V., Kapralov S.V., Simakova M.A., Maslyakov V.V.*
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

Abstract. The study of intraoperative energy consumption is an important indicator of assessing the formation of critical incidents of patients, «the adequacy of patient protection from operational stress». For their prevention, intensive therapy is prescribed, aimed at restoring metabolic losses that have developed under the influence of operational stress.

To investigate this problem, a pilot study was conducted on the basis of the University Clinical Hospital №1 named after S.R. Peacemakers (Saratov, Russia) in order to determine the possibility of dynamic assessment of energy consumption during traumatic surgical interventions. Energy consumption was studied in three surgical oncological patients who underwent abdominal-thoracic interventions under combined anesthesia. According to the monitoring data of the anesthesia device CARESTATION 650, based on the data of O_2 , CO_2 , MV_{exp} , barometric pressure, O_2 consumption and CO_2 elimination were determined, energy consumption was calculated. The above parameters and indicator were recorded at 6 stages of surgical intervention (combined anesthesia, the beginning of the operation, the traumatic stage (abdominal, thoracic), the end of the operation, the end of anesthesia). Critical incidents were noted during anesthesia and surgery. In this work, semantic analysis methods were used to summarize the data of scientific publications published in the scientometric databases PubMed (PubMed Central® (PMC) is a free full-text archive), Web of Science, Scopus, RSCI.

According to the results of the research, it was noted the need to determine ASA based on background, concomitant diseases, the general condition of the patient, the estimated complexity of anesthesia and the traumatic nature of surgery, for continuous perioperative monitoring it is necessary to analyze the parameters of O_2 consumption and CO_2 elimination, energy consumption indicators.

It was revealed that, depending on the critical incidents that have arisen, the indicators of gas exchange and energy exchange differ in each of the presented clinical cases.

Keywords: energy consumption, traumatism, surgical intervention, combined anesthesia.

* e-mail: maslyakov@inbox.ru

бронхит, перенесённый COVID19. ASA III. Оперативное лечение — субтотальная резекция пищевода. Проксимальная резекция желудка. Спленэктомия. Лимфодиссекция D2. Пластика пищевода по Льюису. Дренаживание груди справа, живота. Продолжительность оперативного вмешательства — 320 мин. Проведена сочетанная анестезия, продолжительностью 340 мин. На 122 минуте от начала сочетанной анестезии наблюдалось падение индекса перфузии P_i при стабильном индексе микроциркуляции M .

Вторая больная — женщина 67 лет, рост 160 см, масса тела 68 кг, индекс массы тела $26,56 \text{ кг/м}^2$, площадь тела $1,74 \text{ м}^2$. Диагноз: 1. Рак яичников. MTS в диафрагму. 2. Рак желудка T3N2M0. Оперативное лечение — субтотальная резекция желудка, резекция диафрагмы (пневмоторакс — реэкспансия), продолжительностью 155 мин. Сочетанная анестезия, продолжительность 235 мин. Критические инцидентов не наблюдали.

Третий больной — мужчина 54 лет, рост 180 см, масса тела 92 кг, индекс массы тела $28,39 \text{ кг/м}^2$, площадь тела $2,14 \text{ м}^2$. Диагноз: кардиоэзофагеальный рак T4N2M1. Оперативное лечение — операция Осавы-Герлока. Расширенная комбинированная гастрэктомия с резекцией пищевода и пластикой толстой кишкой, продолжительность 515 мин. Сочетанная анестезия, продолжительность 635 мин. Зарегистрировали критические инциденты в виде ослабления дыхания после рассечения ножек диафрагмы и подъем сегмента ST при работе хирургов в средосте-

нии. По данным мониторинга наркозного аппарат CARESTATION 650 на основании данных O_2 , CO_2 , MV_{exp} , барометрического давления определяли потребление O_2 (%) и элиминацию CO_2 (торр), рассчитывали энергопотребление (ккал/мин.). Регистрировали названные параметры и показатель на 6 этапах (сочетанная анестезия, начало операции, травматичный этап (абдоминальный, торакальный), конец операции, конец анестезии — экстубация больного). Регистрировали возникшие критические инциденты во время анестезии и операции.

Для поиска источников информации использовали интернет-ресурс PubMed, ключевой составляющей которого является база статей MEDLINE, охватывающая около 75% мировых медицинских изданий, а помимо этого использовали базы данных Scopus, Web of Science и РИНЦ.

Результаты

Данные интраоперационных показателей минутной вентиляции легких (MVE), потребления кислорода (VO_2), элиминации углекислого газа (VCO_2), а дыхательного коэффициента и энергопотребления приведены в табл. 1.

Вследствие высокой количественной разницы между параметрами O_2 и CO_2 и показателем энергопотребления ввели коэффициент энергопотребления, равный 10^2 .

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель потребления O_2 , у первого больного возрастает от начала

сочетанной анестезии до конца травматичного абдоминального этапа. Затем показатель остается стабильным до момента экстубации.

Во время как элиминация CO_2 снижается за период от сочетанной анестезии до начала операции, где отмечается ее минимальный показатель. От начала операции до торакального абдоминального этапа показатель элиминации CO_2 резко возрастал до максимальных значений и оставался стабильным до момента травматичного торакального этапа, после чего к концу операции происходило небольшое снижение с последующей стабилизацией показателя к этапу экстубации.

Дыхательный коэффициент имел максимальные значения на период сочетанной анестезии, затем снижался и оставался стабильным до момента травматичного торакального этапа. На конец операции показатель незначительно снижался и оставался неизменным до момента экстубации.

Показатели энергопотребления у данного пациента имел тенденцию к увеличению. Максимальный показатель энергопотребления отмечался на этапе травматичного абдоминального вмешательства и оставался стабильным до этапа экстубации.

Обобщая имеющиеся данные у первого этапа, на этапах исследования отмечен «рост» VO_2 , VCO_2 , энергопотребления при снижении показателей дыхательного коэффициента. Во время анестезии и операции существует обычное состояние, при котором потребление кислорода недостаточно для удовлетворения интраоперационных метаболических потребностей. В научной литературе имеется недостаточно информации для полного объяснения этой проблемы, возможно, этому способствуют сниженные интраоперационные уровни сердечного выброса и доставки кислорода, измененный интраоперационный транспорт кислорода на микроциркуляторном и клеточном уровнях и измененная доставка окислительного субстрата. Таким образом, анестезия и операция вызывают физиологическую картину, сходную с шоком [1]. К. Waxman (1987) отмечает, что титрование послеоперационной терапии должно быть направлено не на «нормальные» физиологические конечные точки, а на «сверхнормальный» сердечный выброс и транспорт кислорода, необходимые для выздоровления послеоперационных пациентов [1].

На рис. 1 представлены показатели энергопотребления, потребления O_2 и элиминации CO_2 у первого больного.

Табл. 1. Основные показатели интраоперационного мониторинга (от момента сочетанной анестезии до экстубации)

Показатели	Сочетанная анестезия	Начало операции	Травматичный этап операции (абдоминальный)	Травматичный этап операции (торакальный)	Конец операции	Конец анестезии (экстубация)
MVE	7,8 7,2 7	7,8 5,9 7	9,5 6,1 6,9	9,5 5,9 6,7	9,5 5,8 8,8	9,5 6 10
VO_2	374 356 560	452 376 560	520 384 485	520 376 542	520 372 668	520 380 840
VCO_2	438 339 379	427 311 351	479 349 321	478 327 333	453 316 394	453 338 468
ДК	1,17 0,95 0,68	0,95 0,83 0,63	0,91 0,91 0,66	0,92 0,87 0,62	0,87 0,85 0,59	0,87 0,89 0,56
Э/П	1,33 1,21 1,79	1,54 1,24 1,78	1,76 1,29 1,55	1,76 1,25 1,71	1,74 1,23 2,10	1,74 1,27 2,63
Энергопотребление	133 121 180	154 124 178	176 129 155	176 125 171	174 123 210	174 127 263

У второго больного показатель потребления O_2 возрастал от начала сочетанной анестезии до конца травматического абдоминального этапа, где отмечали его максимальное значение. Начиная с травматического торакального этапа до конца операции показатель потребления O_2 незначительно снижался, а затем возрастал до этапа экстубации.

Показатель элиминации CO_2 нестабилен на всех этапах анестезии. Так, с момента сочетанной анестезии до начала операции показатель резко снижался до минимальных значений, затем к моменту травматического абдоминального этапа резко возрастал до максимума за весь период наблюдения. После чего наблюдали заметное снижение показателя элиминации CO_2 до конца операции, а затем его возрастание на этапе экстубации.

Дыхательный коэффициент на этапе стабилизации сочетанной анестезии имел максимальное значение. Затем незначительно снижался и оставался стабильным на протяжении всего анестезиолого-операционного вмешательства.

Показатель энергопотребления до этапа травматического абдоминального этапа возрастал до максимальных значений, затем снижался к этапу окончания операции. На этапе экстубации показатель снова возрастал.

В целом у второго больного отмечали стабильность VO_2 , VCO_2 , энергопотребления и дыхательного коэффициента. Возможно, это связано с индивидуальными соматическим статусом больного, а также отягощённым онкологическим — гинекологическим процессом — раком яичников, MTS в диафрагму. Ампутация матки с придатками (цистаденома), рецидив рака шейки матки — ампутация шейки матки. Язвенная болезнь желудка в анамнезе могло свидетельствовать о возможном нарушении питания и развитии метаболических расстройств.

Рис. 2 отображают динамические показатели энергопотребления, потребления O_2 и элиминации CO_2 у второго больного.

Показатель потребления O_2 у третьего больного оставался стабильным от этапа сочетанной анестезии до этапа начала операции. Снижение показателя наблюдали от этапа начала операции до травматического абдоминального этапа, где отмечали самые низкие его значения. Затем на этапе травматического торакального вмешательства показатель стабилизировался и оставался неизменным

до этапа экстубации. У данного больного, в отличие от предыдущих двух, показатель потребления O_2 снижался, достигнув своих минимальных значений на травматическом абдоминальном этапе и возрастал только на травматическом торакальном этапе, после чего его значения оставались стабильными.

Схожую картину наблюдали и с показателем элиминации CO_2 . Параметр снижался на этапе развития и становления сочетанной анестезии и достигал своих минимальных значений на травматическом абдоминальном этапе. Далее показатель возрастал на каждом последующем этапе и на этапе экстубации отмечали его максимальные значения.

Дыхательный коэффициент имел тенденцию к снижению на протяжении всего анестезиолого-операционного вмешательства. На этапе экстубации отмечали критически низкий уровень дыхательного коэффициента, равный 0,56, не зарегистрированный ранее в научной литературе как допустимое значение данного показателя. Однако, мы можем полагать, что такое критически низкое значение показателя может свидетель-

ствовать о метаболизме кетоновых тел в качестве энергетического субстрата [2].

Показатель энергопотребления снижался, достигая своих минимальных значений в период травматического абдоминального этапа. Затем от начала травматического торакального этапа до конца экстубации показатель энергопотребления возрастал.

Исходя из результатов, представленных в табл. 1, можно сделать вывод, что у третьего больного на всех этапах исследования отмечено падение VO_2 , VCO_2 , энергопотребления и критически низкие показатели дыхательного коэффициента.

Причиной падения изучаемых показателей у данного больного служило возникновение гиперкатаболического синдрома. Более того, стоит отметить длительность оперативных вмешательств (515 мин.) и сочетанной анестезии (635 мин.), вследствие чего гиперметаболизм, начиная с этапа травматического абдоминального вмешательства, протекал активнее, и сопровождался увеличением скорости обмена веществ в два и более раз по сравнению с основным обменом, а также значительным увеличе-

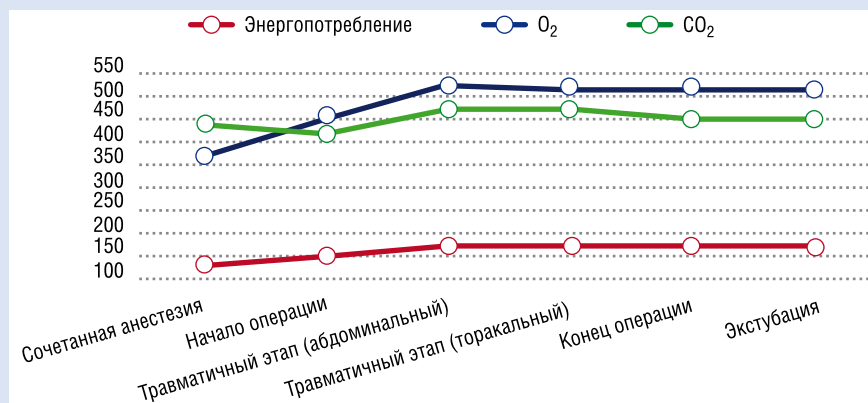


Рис. 1. Показатели энергопотребления, потребления O_2 и элиминации CO_2 у первого больного.

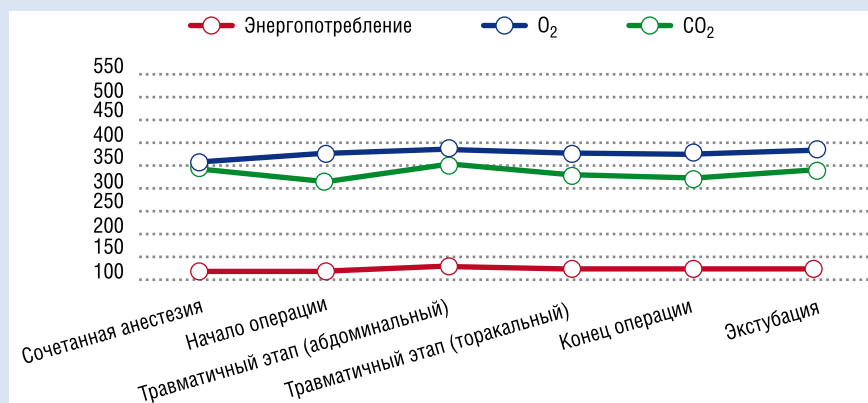


Рис. 2. Показатели энергопотребления, потребления O_2 и элиминации CO_2 у второго больного.

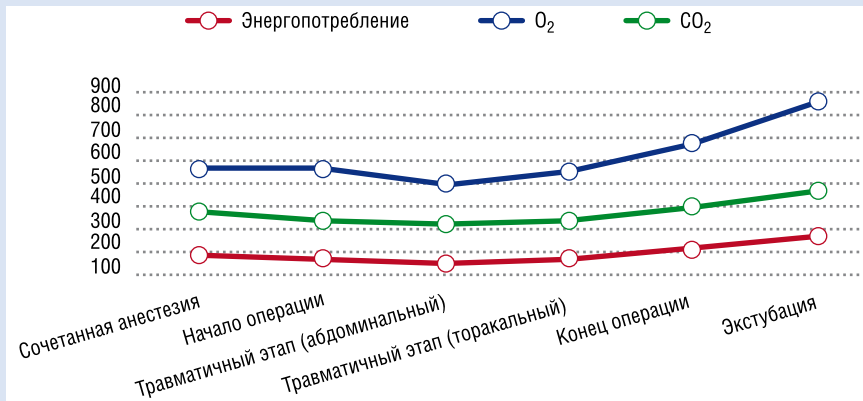


Рис. 3. Показатели энергопотребления, потребления O₂ и элиминации CO₂ у третьего больного.

нием потребления O₂, гиперпродукцией CO₂ [3].

На рис. 3 представлены показатели энергопотребления, потребления O₂ и элиминации CO₂ у третьего больного.

У первых двух больных показатель потребления O₂ возрастал от начала сочетанной анестезии до конца травматичного абдоминального этапа, затем показатель оставался стабильным, или с небольшим снижением, как, например, у второго больного. У третьего больного, в отличие от предыдущих двух, показатель потребления O₂ снижался, достигнув своих минимальных значений на этапе травматичного абдоминального вмешательства и возрос только на этапе травматичного торакального вмешательства, после чего его значения оставались стабильными.

Во всех трех случаях элиминация CO₂ снижалась на первых этапах, однако у первого и второго больного снижение происходило до начала операции, после чего показатель возрастал, а у третьего больного снижение показателя отмечали на этапе начала операции. У первого и второго больного максимальные значения показателя элиминации CO₂ регистрировали на этапе травматичного абдоминального вмешательства, в то время как у третьего больного на данном этапе отмечали самый низкий показатель элиминации за весь период наблюдения. Можно также отметить, что у первого и второго больного от этапа травматичного торакального этапа вмешательства до этапа конца операции показатель снижался, по сравнению с третьим больным, где показатель элиминации CO₂, наоборот, возрастал вплоть до этапа экстубации.

Дыхательный коэффициент у второго больного остался стабильным на протяжении всего анестезиолого-операционного вмеша-

тельства, в то время как у первого и третьего больного данный показатель снижался от этапа становления сочетанной анестезии до этапа экстубации. Стоит отметить резкое снижение дыхательного коэффициента до критических показателей у третьего больного.

Как у первого, так и у второго больного энергопотребление возрастало от этапа сочетанной анестезии до этапа травматичного абдоминального вмешательства, в то время как у третьего больного показатель энергопотребления варьировал, с повышением до максимального уровня на этапе экстубации.

Начиная с периода травматичного абдоминального этапа показатель энергопотребления варьировал у всех больных. Так, у первого больного энергопотребление стабильно до этапа экстубации, у второго — снижалось, затем возрастало, у третьего — возрастало, достигая максимального уровня на этапе экстубации.

Обсуждение

Оперативное вмешательство, представляя операционный стресс — мощный фактор активации различных клеточных процессов и биохимических реакций, в том числе окислительных [4].

Значимая роль в развитии системных расстройств метаболизма отводится цитокинам. Наиболее выражены метаболические эффекты у интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, получившего ранее название «кахектина». Отмечается, что метаболический стресс, обусловленный активацией симпатико-адреналовой системы и выделением колоссального числа биологически активных субстанций (биогенные амины, эйкозаноиды, интерлейкины, свободные радикалы), определяет нарушение всех видов обмена с избыточной мобилизацией энерге-

тических субстратов [5]. Так, заболевание второго пациента — кардиоэзофагеальный рак T4N2M1 — прямой путь к возникновению раковой кахексии, а следовательно, возникновению метаболических расстройств в качестве компенсаторного механизма данной патологии [6; 7].

Результаты наших исследований касательно третьего больного коррелируют с исследованиями K. Waxman et al. (1981) — которые наблюдали снижение потребления кислорода во время операции из-за снижения экстракции кислорода у хирургических пациентов с высоким риском ASA. После операции наблюдались увеличение сердечного выброса, доставки кислорода и потребления кислорода. Предполагается, что падение потребления кислорода во время операции может привести к метаболическому синдрому, а гипердинамическое послеоперационное состояние — физиологическая реакция, необходимая для восстановления повреждения, вызванного во время операции относительной клеточной гипоксией [7; 8]. Ряд других ученых также пришли к выводу, что интраоперационный период может быть связан со снижением способности тканей извлекать кислород [9]. W.C. Shoemaker, D. Thangathurai et al. (1999), оценивая интраоперационную перфузию тканей у больных высокого риска, пришли к выводу, что кровоток, доставка кислорода и оксигенация тканей у не выживших стали недостаточными к концу операции [10]. Таким образом, после хирургической травмы наблюдаются повышенные метаболические потребности и что изменения сердечного индекса и DO₂ представляют собой компенсаторное увеличение функций кровообращения, стимулированное повышенными метаболическими потребностями.

По мнению Chi Yeon Hwang et al. (2022) В-гидроксипутират и ацетоацетат кетоновых тел являются важными альтернативными источниками энергии для глюкозы во время дефицита питательных веществ [11]. Исходя из этого, можно объяснить полученный нами низкий показатель дыхательного коэффициента у третьего больного как результат метаболизма кетоновых тел, используемых в качестве субстрата энергетического процесса. Однако полученный результат требует дальнейшего изучения для более точного обоснования критического инцидента.

По результатам работы определили у одного из пациентов гиперкатаболизм, сопровождающийся увеличением скорости обмена веществ в два и бо-

лее раза по сравнению с основным обменом, значительным увеличением потребления O_2 , гиперпродукцией CO_2 , а также низкими показателями дыхательного коэффициента (0,56) на период экзубации. А также то, что проведенное исследование в некоторой степени подтверждает опубликованными работами известных ученых.

Заключение

Таким образом, при травматичных торако-абдоминальных операциях под сочетанной анестезией, для своевременного выявления формирования критических инцидентов целесообразно изучать энергопотребление в периоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waxman K. Hemodynamic and Metabolic Changes During and Following Operation. *Critical Care Clinics*. 1987; 3(2): 241-250. doi: 10.1016/s0749-0704(18)30544-x.
2. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких // *Анестезиология и реаниматология*. — 2022. — №5. — С.6-17. [Leiderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, et al. Metabolic monitoring and nutritional support during prolonged artificial lung ventilation. *Anesthesiology and resuscitation*. 2022; 5: 6-17. (In Russ.)]
3. Чернышев А.К., Поддубный С.К. Современное состояние вопроса этиологии и патогенеза полиорганной недостаточности // *Омский научный вестник*. — 2003. — №4(25). [Chernyshev AK, Poddubny SK. The current state of the issue of etiology and pathogenesis of multiple organ failure. *Omsk Scientific Bulletin*. 2003; 4(25). (In Russ.)]
4. Солдатова Е.М., Мосина Л.М., Тарасова Т.В., Плотникова Н.А., Селезнева Н.М. Состояние перекисного окисления липидов у больных раком желудка // *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2009. — №11(6). — С.270-271. [Soldatova EM, Mosina LM, Tarasova TV, Plotnikova NA, Selezneva NM. The state of lipid peroxidation in patients with stomach cancer. *Electronic collection of scientific papers «Health and education in the XXI century»*. 2009; 11(6): 270-271. (In Russ.)]
5. Ingelmo P, Barone M, Fumagalli R. Importance of monitoring in high risk surgical patients. *Minerva Anesthesiol*. 2002; 68(4): 226-30.
6. Waxman K, Lazrove S, Shoemaker WC. Physiologic responses to operation in high risk surgical patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152(5): 633-8.
7. Beltrà M, Pin F, Ballarò R, Costelli P, Penna F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer Cachexia: Impact on Muscle Health and Regeneration. *Cells*. 2021; 10(11): 3150. doi: 10.3390/cells10113150.
8. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med*. 1993; 21(7): 977-90. doi: 10.1097/00003246-199307000-00010.
9. Lugo G, Arizpe D, Domínguez G, Ramírez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1993; 21(1): 64-9. doi: 10.1097/00003246-199301000-00014.
10. Shoemaker WC, Thangathurai D, Wo CC, et al. Intraoperative evaluation of tissue perfusion in high-risk patients by invasive and noninvasive hemodynamic monitoring. *Crit Care Med*. 1999; 27(10): 2147-52. doi: 10.1097/00003246-199910000-00012.
11. Hwang CY, Choe W, Yoon KS, et al. Molecular Mechanisms for Ketone Body Metabolism, Signaling Functions, and Therapeutic Potential in Cancer. *Nutrients*. 2022; 14(22): 4932. doi: 10.3390/nu14224932.