

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ И АНАЛЬГЕЗИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОНКОЛОГИИ

Овечкин А.М., Ефременко И.В.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

УДК: 616-009.614/.624:616-006-089

THE EFFECTS OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHESIA AND ANALGESIA ON LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN ONCOLOGY

Ovechkin A.M., Efremenko I.V.

Хирургическое вмешательство остается основным и радикальным методом лечения онкологических заболеваний. В то же время отдаленные результаты этого лечения в значительном проценте случаев не могут быть признаны удовлетворительными, поскольку высока частота рецидивов злокачественных новообразований. Метастазирование опухоли является причиной летальных исходов в 90% случаев [23].

Существует несколько теорий, объясняющих причины рецидивирования раковых опухолей. Одной из наиболее вероятных считается теория диссеминации раковых клеток непосредственно во время хирургического вмешательства.

Как известно, все хирургические вмешательства (особенно обширные) сопровождаются выраженными нейро-эндокринными, метаболическими и воспалительными (иммунными) изменениями. Все вместе они объединяются понятием «хирургический стресс-ответ». Развитие стресс-ответа сопровождается усиленной выработкой медиаторов, оказывающих как прямое, так и косвенное влияние на опухолевый рост. Позитивная роль стресс-ответа подразумевает ускорение течения репаративных процессов. Однако избыточная активация механизмов стресс-ответа имеет негативные последствия для организма.

Сложилось мнение, что само по себе хирургическое вмешательство способно стимулировать рост уже существующих микро-метастазов и способствовать образованию новых [9]. Ранний послеоперационный период является наиболее уязвимым в отношении потенциального метастазирования. Уязвимость заключается в наиболее выраженной в данный период супрессии клеточного звена иммунитета, первой линии антираковой защиты. Депрессия иммунной системы развивается уже во время операции и длится на протяжении нескольких дней, ее выраженность пропорциональна степени хирургической травмы.

Сама идея негативного влияния хирургического вмешательства как такового на вероятность рециди-

вирования ракового заболевания и возникновение отдаленных метастазов не нова и существует уже более двух тысячелетий. Еще древнеримский философ и врач Корнелий Цельс, автор восьмитомного трактата «Медицина», полагал, что хирургическое лечение показано только при раке ранних стадий, а в дальнейшем оно может способствовать прогрессированию заболевания. Известный французский анатом и хирург Альфред Вельпо (1795–1867) неоднократно отмечал, что хирургическое вмешательство стимулирует опухолевый рост. Каковы же механизмы данного негативного влияния?

Роль нейроэндокринной системы. Периоперационное повышение биомаркеров стресса, прежде всего адреналина и норадреналина, считают ответственным за прогрессию рака [53]. Полагают, что это происходит за счет взаимодействия с β_1 - и β_2 -адренорецепторами раковых клеток. Катехоламины способны повышать инвазивный потенциал раковых клеток за счет β -адренергической активации матричных металлопротеиназ [51]. Катехоламины также играют роль в увеличении продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и оказывают влияние на миграцию различных видов раковых клеток [34]. Влияние на миграцию и ангиогенез катехоламины оказывают опять таки за счет стимуляции β_1 - и β_2 -рецепторов [52].

Значение системного воспалительного ответа. Цитокины, хемокины, простагландины и циклооксигеназы способствуют прогрессии рака за счет иммуносупрессии, формирования резистентности к апоптозу и активации ангиогенеза [31]. Накоплено значительное число свидетельств о негативной роли хронического воспаления в отношении канцерогенеза, в то же время не совсем ясна роль острого воспалительного ответа, сопровождающего интра- и послеоперационный период. Тем не менее, полагают, что повышение уровня цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, простагландина E2, в совокупности со снижением продукции противовоспалительного ИЛ-2, способствует глубокой супрессии цитотоксической активности натуральных клеток-киллеров (НКК) в этот период [20].

Происходит снижение числа циркулирующих НКК, цитотоксичных Т-лимфоцитов, клеток Т-хелперов. Пик иммуносупрессии наблюдается на 3 сутки после операции.

Роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Боль, как мощный стимулятор гипоталамо-гипофизарно-адреналового аксиса, является существенным фактором иммуносупрессии. Этот факт подчеркивает особую значимость адекватности послеоперационного обезболивания в онкологии. Острая боль подавляет активность НКК [45]. В экспериментальных условиях показано, что острая боль способствует прогрессии рака [42]. Адекватное послеоперационное обезболивание ослабляет послеоперационное угнетение защитных противораковых механизмов, включающее снижение активности НКК.

Влияние препаратов, используемых при проведении анестезии и послеоперационной аналгезии

Внутривенные анестетики. Влияние внутривенных анестетиков изучали в экспериментах на животных, которым имплантировали опухолевые клетки, а затем подвергали действию различных препаратов. Кетамин и тиопентал увеличивали количество опухолевых клеток, обнаруженных в легких животных при аутопсии, в 5,5 и 2 раза, соответственно. Данного эффекта не наблюдали при использовании пропофола и диазепама. Кетамин и тиопентал существенно снижали количество НКК в 1 мл циркулирующей крови и значительно подавляли их активность [39]. Полагают, что взаимодействие кетамина с α - и β -адренорецепторами является одной из причин супрессии активности НКК с последующим образованием метастазов. Механизмы иммуносупрессии, вызываемой тиопенталом, остаются объектом дискуссий.

Пропофол, в отличие от вышеуказанных препаратов, обладает определенным иммунопротективным эффектом, который реализуется различными путями. В частности, через угнетение активности ЦОГ-2 с последующим снижением синтеза ПГЕ2 [28], а также за счет повышения противораковой иммунной защиты в целом [32].

Клинически значимые концентрации пропофола (3–8 мкг/мл) снижают метастатический потенциал целого ряда раковых клеток [35]. В эксперименте длительная инфузия пропофола подавляла легочное метастазирование клеток остеосаркомы. Кроме того, пропофол способен индуцировать процессы апоптоза [54].

У пациентов, перенесших открытую холецистэктомию в условиях анестезии пропофолом и ремифентанилом, было отмечено повышение плазменной концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (в сравнении с ингаляционной анестезией изофлюраном), который играет важную роль в механизмах заживления тканей, а также обладает противораковой активностью [30].

При операциях по поводу супратенториальных опухолей, анестезия с использованием пропофола в

большей степени позволяла преодолеть негативное влияние стресс-ответа на иммунную функцию, в сравнении с анестезией на основе изофлюрана [27].

По поводу других препаратов, используемых для индукции анестезии, информация весьма ограничена. Известно, что мидазолам снижает плазменную концентрацию ИЛ-8 (что невыгодно отличает его от пропофола). Это способствует иммуносупрессии, поскольку ИЛ-8 является фактором, активирующим хемотаксис и адгезию нейтрофилов, являющихся важными компонентами нормального иммунного ответа на хирургическую агрессию [18].

Ингаляционные анестетики. Закись азота угнетает хемотаксис нейтрофилов и подавляет продукцию мононуклеаров. В эксперименте экспозиция закиси азота ускорила развитие метастазов в легких и печени, более того, закись азота являлась самым мощным стимулятором формирования метастазов в печени среди всех исследованных анестезиологических препаратов [57].

Также в эксперименте была продемонстрирована способность изофлюрана и галотана препятствовать стимуляции интерфероном цитотоксического эффекта НКК [37]. Севофлюран *in vitro* существенно снижал высвобождение цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) НКК и НКК-подобными клетками [41].

Клинические данные сложнее поддаются интерпретации вследствие комплексного воздействия на организм различных препаратов в периоперационном периоде. Известны результаты крупного ретроспективного исследования, показавшего, что общая анестезия при операциях по поводу первичной меланомы ассоциируется со снижением выживаемости (относительный риск 1,46), в сравнении с регионарной анестезией [47].

Показано, что общая ингаляционная анестезия «в чистом виде» снижает количество циркулирующих НКК при ортопедических операциях [12]. Кроме того, угнетается функция нейтрофилов, макрофагов, Т-клеток [48].

На основании вышеизложенных фактов существует мнение о предпочтительном использовании тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола, а не ингаляционной при обеспечении онкологических операций [21].

Местные анестетики. Лидокаин в клинически значимых концентрациях *in vitro* оказывает прямой угнетающий эффект на рецепторы эпидермального фактора роста, подавляя таким образом пролиферацию раковых клеток [46]. Кроме того, он снижает инвазивную способность раковых клеток [36].

Ропивакаин *in vitro* подавляет рост раковых клеток [38]. Известны и другие работы, свидетельствующие о способности местных анестетиков оказывать антипролиферативный или цитотоксический эффект на клетки раковой опухоли.

Опиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики до сих пор считаются «золотым стандартом» послеоперационного обезболивания, в том числе после об-

ширных онкологических операций. В то же время, как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях установлено, что они (в особенности морфин) угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета.

Опиоиды оказывают негативное влияние на активность НКК, продукцию иммуно-стимулирующих цитокинов, активность фагоцитов и продукцию антител. Морфин в дозо-зависимом режиме подавляет цитотоксический эффект НКК в эксперименте. Установлено, что морфин, помимо всего прочего, является стимулятором опухолевого ангиогенеза и способствует прогрессии рака молочной железы [23].

Мнение о негативном влиянии фентанила не столь однозначно. В одном из исследований была продемонстрирована способность фентанила активировать канцерогенез [49], хотя в других работах иммуносупрессивный эффект синтетических опиатов не был подтвержден.

Влияние опиоидных анальгетиков на иммунный статус исследовалось и в клинике [6]. Пациенты одной из групп в данном исследовании получали высокие дозы фентанила (75–100 мкг/кг), а другой — низкие дозы фентанила (до 6 мкг/кг) через 24 часа после операции в обеих группах наблюдалось сходное угнетение цитотоксического эффекта НКК ($\approx$ на 20%). В группе, получившей большие дозы фентанила, супрессия была более длительной и превышала двое послеоперационных суток. При этом супрессивный эффект фентанила полностью устранялся введением рекомбинантного ИЛ-2.

Интересно отметить, что фентанил сам по себе способен даже стимулировать активность НКК [59], в то время как на фоне хирургического вмешательства он эту активность подавляет. Аналогичным образом общая ингаляционная анестезия сама по себе не оказывает негативного влияния на функции НКК, а в сочетании с операцией вызывает иммуносупрессивный эффект [43].

В системе паллиативной помощи была отмечена более высокая выживаемость пациентов, которым опиоидные анальгетики вводились интратекально — 54%, в сравнении с теми, кто получал системную опиоидную анальгезию — 37% [50]. Данный эффект, очевидно, обусловлен различием доз препаратов при указанных способах их назначения.

Трамадол, который помимо действия на опиоидные рецепторы обладает серотонинергической и норадренергической активностью, в отличие от морфина и фентанила стимулирует активность НКК как в эксперименте, так и в клинике. Кроме того, он препятствует индуцированному хирургическим вмешательством метастазированию опухоли (экспериментальные данные), а также предотвращает индуцированную супрессию активности НКК [19].

В клинике различие между морфином и трамадолом было продемонстрировано у пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу карциномы [45]. Сразу после операции пациентки одной группы получали 10 мг морфина, другой — 100 мг трамадола. Пролиферация Т-лимфоцитов подавлялась в обеих группах, но этот эффект

имел стойкий характер только в группе морфина. В группе трамадола также отметили активацию НКК.

НПВС. Известно, что опухолевые клетки секретируют простагландины, предполагают, что это является одним из факторов, препятствующих реализации естественных механизмов противоракового иммунитета [58]. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано влияние неселективного НПВС индометацина на снижение частоты метастазирования, индуцируемого хирургическим вмешательством [40].

На экспериментальной модели было показано, что длительное назначение морфина сопровождается выраженной экспрессией ЦОГ-2 раковыми клетками, усилением продукции простагландинов, повышением интенсивности болевого синдрома, активацией опухолевого ангиогенеза, прогрессированием опухолевого роста, метастазированием, повышением летальности [17]. В эксперименте доказаны противоопухолевые и антиангиогенные свойства селективных ингибиторов ЦОГ-2 [33].

В частности, назначение селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба в значительной степени предотвращало все вышеуказанные нежелательные эффекты морфина и повышало выживаемость экспериментальных животных.

На основании этих данных предположили, что для обезболивания онкологических пациентов целесообразно назначать ингибиторы ЦОГ-2 в сочетании с опиоидными анальгетиками, для нивелирования негативного влияния последних на иммунную функцию.

Способность ингибиторов ЦОГ-2 замедлять опухолевую прогрессию и снижать риск метастазирования у экспериментальных животных была показана и в отсутствие опиатов. Полагают, что эффект имеет комплексный характер и включает индукцию апоптоза, снижение уровня ангиогенных факторов, снижение микроваскуляризации опухоли [29, 44].

Клинических подтверждений данной теории не так много. Известно, что клетки опухоли молочной железы характеризуются избыточной продукцией ЦОГ-2. В клиническом исследовании показано, что у женщин, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2, ниже риск заболеть раком молочной железы [25].

Использование целекоксиба в качестве средства профилактики колоректального рака у пациентов групп высокого риска (семейный аденоматозный полипоз) одобрено Food Drug Administration (FDA) США.

Агонисты α -2 адренорецепторов. С 1980-х годов клонидин, антигипертензивный препарат с седативными свойствами, используется в ряде стран в качестве адьюванта местных анестетиков при различных вариантах регионарной анестезии с целью пролонгации блока. В 2006 году были впервые выявлены α -адренорецепторы в эпителиальных клетках молочной железы. В 2008 году было опубликовано сообщение о значительной прогрессии роста опухоли молочной железы у мышей

под воздействием клонидина [13]. В этом исследовании инкубация клеток опухоли молочной железы с клонидином (0,1 мкг/кг/дл) и дексметомидином (0,05 мкг/кг/дл) приводила к их значительной пролиферации. В то же время, воздействие α_2 -адренорецепторного антагониста йохимбина (0,5 мкг/кг/дл) полностью устраняло стимулирующее влияние агонистов α_2 -адренорецепторов на опухолевый рост.

Клонидин усиливает клеточную пролиферацию и подавляет апоптоз.

Блокаторы β -адренорецепторов. В экспериментальных исследованиях было показано, что β -адренергическая активация стимулирует опухолевый рост, а назначение β -блокаторов устраняет этот эффект [26]. Комбинация β -блокаторов и ингибиторов ЦОГ-2 повышает сниженный иммунный статус и снижает риск метастазирования после операций у экспериментальных животных [10].

Значение регионарной анестезии и аналгезии. В настоящее время регионарная анестезия / аналгезия считается необходимым компонентом анестезии и методом выбора послеоперационного обезбоживания при онкологических операциях, в том числе и в российских клиниках [1, 2, 3].

Регионарная анестезия модулирует хирургический стресс-ответ самим фактом блокады потока афферентных стимулов из поврежденных тканей, т.е. предотвращением достижения ими спинальных и супраспинальных структур. Сочетанная анестезия (общая + регионарная) характеризуется снижением доз ингаляционных анестетиков и опиоидных аналгетиков, что уменьшает иммуносупрессию и особенно ценно в онкологической хирургии.

Известны результаты двух крупных ретроспективных анализов влияния регионарной анестезии / аналгезии на отдаленные результаты онкологических вмешательств. В одном из них продемонстрировано 57% снижение частоты рецидивов рака у пациентов, которым проводилась эпидуральная аналгезия после открытой радикальной простатэктомии, в сравнении с пациентами, которые обезболивались системным введением опиоидных аналгетиков [11]. Период наблюдения в данном исследовании составлял от 2,8 до 12,8 лет.

В другой работе было выявлено 4-х кратное снижение частоты рецидивов у пациенток, оперированных по поводу первичного рака молочной железы в условиях сочетанной анестезии (общая анестезия + паравертебральная блокада с пролонгацией ее на послеоперационный период), в сравнении с пациентами, которые были оперированы в условиях «чистой» общей анестезии, а послеоперационная аналгезия осуществлялась системным введением морфина [16]. Средний период наблюдения составил 32 месяца.

Ретроспективное исследование, включившее 655 пациентов 2-х шведских клиник, выявило достоверное снижение летальности в течение 1-5 лет после операции у пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки

и получавших продленную ЭА в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с теми, кому проводилась КПА морфином (25% и 34% соответственно). Однако не было установлено подобной зависимости у пациентов, оперированных по поводу рака толстого кишечника [24].

Известны результаты нескольких исследований, оценивавших влияние метода обезбоживания на выживаемость пациентов с колоректальным раком. И эти результаты имеют неоднородный характер. В одном из исследований (ретроспективный анализ) периоперационное использование ЭА увеличивало выживаемость пациентов с колоректальным раком (исходно не имевших метастазов) на протяжении 1,5 лет наблюдения [15].

В другом исследовании ЭА не оказывала влияния на частоту рецидивов колоректального рака, хотя была отмечена определенная положительная тенденция у пациентов старше 64 лет [21].

Таким образом, влияние регионарной анестезии на частоту рецидивов может зависеть от вида злокачественной опухоли (степени ее агрессивности), возраста пациентов, локализации опухоли (толстая кишка, прямая кишка). У пациентов пожилого и старческого возраста позитивное влияние ЭА может быть более выражено, возможно, вследствие менее агрессивного течения самого заболевания.

На сегодняшний день нет данных проспективных клинических исследований, оценивающих влияние регионарной анестезии / аналгезии на отдаленные результаты онкологических операций.

Позитивное влияние регионарной анестезии убедительно продемонстрировано и в целом ряде экспериментальных исследований. В одной из ключевых работ было показано, что и анестезия севофлюраном, и лапаротомия подавляют противораковую функцию печеночных мононуклеаров (Т-хелперов), при этом добавление спинальной анестезии в качестве компонента значительно ослабляет это негативное влияние [55]. В этом же исследовании была отмечена существенно меньшая частота образования метастазов в печени в группе севофлюран + СА, в сравнении с группой «чистого» севофлюрана.

В другом экспериментальном исследовании общая анестезия галотаном при лапаротомии приводила к 17-кратному повышению частоты образования метастазов в печени (все это происходило на фоне существенного снижения цитотоксической активности НКК). Добавление СА к общей анестезии галотаном снижало этот показатель на 70% [5].

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что способность регионарной анестезии улучшать отдаленные результаты хирургических вмешательств в онкологии объясняется следующими факторами: 1) регионарная анестезия ослабляет иммуносупрессивный эффект самого хирургического вмешательства, 2) регионарная анестезия и аналгезия (особенно нейроаксиальная) подавляет нейро-эндокринный стресс-ответ, 3) при использовании в качестве компонента сочетанной анестезии регионарная

анестезия снижает требуемые дозы ингаляционных анестетиков, обладающих иммуносупрессивным действием, 4) регионарная анальгезия снижает потребность в послеоперационном введении опиоидных анальгетиков, обладающих иммуносупрессивным действием.

Влияние гемотрансфузии. Периоперационная гемотрансфузия ассоциируется с повышением риска рецидивов рака [56]. Аллогенная кровь оказывает иммуносупрессивный эффект (так называемая, «ассоциированная с трансфузией иммуномодуляция»). Имеются лабораторные подтверждения уменьшения количества НКК и клеток Т-хелперов, а также снижения продукции цитокинов, в частности, ИЛ-2 и интерферона- γ .

В одном из исследований пациенты, оперированные по поводу рака желудка, были разделены на 2 группы, одной из которых проводилась трансфузия аллогенной, а другой — аутологичной крови [14]. В обеих группах в раннем послеоперационном периоде было отмечено снижение продукции интерферона- γ , количества клеток Т-хелперов, а также соотношения Т-хелперы / Т-киллеры, более выраженное на фоне трансфузии аллогенной крови. В группе, получавшей аутологичную кровь, через 5 суток после операции вышеуказанные показатели возвращались к норме, а в группе аллогенной крови сохранялась иммуносупрессия.

С 1973 года, когда была предложена концепция иммуномодуляции, индуцированной гемотрансфузией, существовало мнение о повышенном риске образования метастазов у пациентов, получавших в периоперационном периоде компоненты крови. Мета-анализ Amato A. и Pescatori M (2006) продемонстрировал, что это суждение справедливо, в частности, для пациентов с колоректальным раком [4].

Гипотермия. Периоперационная гипотермия ассоциируется с повышенным риском раневой инфекции. Поддержание нормотермии более эффективно в предотвращении раневой инфекции, чем антибиотикопрофилактика. Общая анестезия в сочетании с гипотермией способствуют угнетению клеточного звена иммунитета, особенно активности НКК, с повышением частоты рецидивов рака в эксперименте [8].

У пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости, интраоперационное снижение t тела до $35,5^\circ\text{C}$ усиливало иммуносупрессивный эффект хирургического вмешательства [7]. Гипотермия стимулирует глюкокортикоидный и симпатический ответ, возможно, именно этот факт обуславливает иммуносупрессию.

Заключение

Хирургические вмешательства в онкологии сопровождаются значительным количеством рецидивов рака. Факторами риска являются как само хирургическое вмешательство, так и ряд препаратов, используемых для анестезии и послеоперационной анальгезии. Основой их негативного влияния является иммуносупрессия, в первую очередь, угнетение клеточного звена иммунитета.

Не смотря на то, что большинство исследований в данной области имеет экспериментальный характер, можно сделать определенные выводы о негативном влиянии всех ингаляционных анестетиков, барбитуратов, кетамина, отчасти бензодиазепинов и фентанила. Из препаратов, используемых для послеоперационного обезболивания, риск рецидивирования рака повышают морфин (вероятно и промедол), клонидин. Позитивную роль (иммунотонизирующий, а порой и иммуностимулирующий эффект) играют пропופол, регионарная анестезия и анальгезия местными анестетиками, трамадол, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы ЦОГ-2. Необходимы дальнейшие, прежде всего, клинические исследования в данной области.

Литература

1. Горобец Е.С., Гаряев Р.В. Рассуждения о послеоперационном обезболивании и введении эпидуральной анальгезии в отечественную хирургическую клинику. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2007; 1: 42–51.
2. Любошевский П.А., Забусов А.В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях. Общая реаниматология 2011; 2: 31–34.
3. Марченко Ю.В., Рябчиков М.М., Шульгин М.А. Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями легких. Общая реаниматология 2011; 3: 32–37.
4. Amato A., Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 1: CD005033.
5. Bar-Yosef S., Melamed R., Page G. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. Anesthesiology 2001; 94: 1066–1073.
6. Beilin B., Shavit Y., Hart J. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. Anesth. Analg. 1996; 82: 492–497.
7. Beilin B., Shavit Y., Razumovsky J. Effect of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. Anesthesiology 1998; 89: 1133–1140.
8. Ben-Eliahu S., Shakhar G., Rosenne E. Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms. Anesthesiology 1999; 91: 732–740.
9. Ben-Eliahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. Brain Behav. Immun. 2003; 17 (Suppl.): P. 27–36.
10. Benish M., Barta I., Golfarb Y. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. Ann.Surg.Oncol. 2008; 15: 2042–2052.
11. Biki B., Mascha E., Moriarty D. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology 2008; 109: 180–187.
12. Brand J., Kirchner H., Poppe C. The effect of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. Clin.Immunol. Immunopathol. 1997; 83: 190–194.
13. Bruzzone A., Pinero C., Castillo L. Alpha2 – adrenoreceptor action on cell proliferation and mammary tumor growth in mice. Br.J.Pharmacol. 2008; 155: 494–504.
14. Chen G., Zhang F., Gong M. Effect of perioperative autologous versus allogenic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. J. Zhejiang Univ. Sci. 2007; 8: 560–565.
15. Christopherson R., James K., Tableman M. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. Anesth.Analg.2008; 107: 325–332.
16. Exadactylos A., Buggy D., Moriarty D. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 2006; 105: 660–664.
17. Farooqui M., Rogers T., Poonawala T. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. Br.J.Cancer. 2007; 97: 1523–1531.
18. Galley H., Dubbels A., Webster N. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leucocytes. Anesth.Analg.1998; 86: 1289–1293.

19. Gaspani L., Bianchi M., Limioli E. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J.Neuroimmunol.* 2002; 129: 18–24.
20. Goldfarb Y., Ben-Eliahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis.* 2006; 26: 99–114.
21. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth.Analg.* 2010; 110: 1636–1643.
22. Gottschalk A., Ford J., Regelin C. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010; 113: 27–34.
23. Gupta G., Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679–695.
24. Gupta A., Bjornsson A., Fredriksson M. Reduction of mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *Br.J.Anaesth.* 2011; 107: 164–170.
25. Harris R., Beebe-Donk J., Alshafie G. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006; 6: 27.
26. Hasegawa H., Saiki I. Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice. *Jpn.J.Cancer Res.* 2002; 93: 729–735.
27. Inada T., Ymanaoichi Y., Jomura S. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004; 59: 954–959.
28. Inada T., Kubo K., Kambara T. Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can.J.Anaesth.* 2009; 56: 222–229.
29. Jones M., Wang H., Pescar B. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat.Med.* 1999; 5: 1418–1423.
30. Ke J., Zhan J., Feng X. A comparison of the effect of total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl and inhalation anesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth.Intensive Care* 2008; 36: 74–78.
31. Kundu J., Surh Y. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.* 2008; 659: 15–30.
32. Kushida A., Inada T., Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol.Immunotoxicol.* 2007; 29: 477–486.
33. Leahy K., Ornberg R., Wang Y. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2002; 62: 625–631.
34. Lutgendorf S., Cole S., Costanzo E. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin.Cancer.Res.* 2003; 9: 4514–4521.
35. Mammoto T., Mukai M., Mammoto A. Intravenous anesthetic propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett.* 2002; 184: 165–170.
36. Mammoto T., Higashiyama S., Mukai M. Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulation ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). *J.Cell. Physiol.* 2002; 192: 351–358.
37. Markovic S., Knidht P., Murasko D. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 78: 700–706.
38. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1999; 288: 660–664.
39. Melamed R., Bar-Yosef S., Shakh G. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth.Analg.* 2003; 97: 1331–1339.
40. Melamed R., Rosenne E., Shakh K. Marginating pulmonary NK-activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav.Immun.* 2005; 19: 114–126.
41. Mitsuhashi H., Shimizu R., Yokoyama M. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995; 17: 529–534.
42. Page G., Blakely W., Ben-Eliahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001; 90: 191–199.
43. Procopio M., Rassias A., DeLeo J. The in vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *Anesth.Analg.* 2001; 93: 460–465.
44. Roche-Nagle G., Connolly E., Eng M. Antimetastatic activity of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Br.J.Cancer.* 2004; 91: 359–365.
45. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 1411–1414.
46. Sakaguchi M., Kuroda Y., Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine of human tongue cancer with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 1103–1107.
47. Schlagenhauff B., Ellwanger U., Breuninger H. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2000; 10: 165–169.
48. Sessler D. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur.J.Cancer. Prev.* 2007; 17: 269–272.
49. Shavit Y., Ben-Eliahu S., Zeidel A. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation.* 2004; 11: 255–260.
50. Smith T., Staats P., Deer T. Implantable drug delivery systems study group: randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity and survival. *J.Clin.Oncol.* 2002; 20: 4040–4049.
51. Sood A., Bhatti R., Kamat A. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin.Cancer.Res.* 2006; 12: 369–375.
52. Thaker P., Han L., Kamat A. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat.Med.* 2006; 12: 939–944.
53. Thaker P., Sood A. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin. Cancer Biol.* 2008; 18: 164–170.
54. Tsuchiya M., Asada A., Arita K. Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesth.Scand.* 2002; 46: 1068–1074.
55. Wada H., Seki S., Takahashi T. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007; 106: 499–506.
56. Weber R., Jabbour N., Martin R. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2008; 15: 34–45.
57. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best.Pract.Res.* 2003; 17: 47–61.
58. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. *Invest. New Drugs.* 2003; 21: 21–32.
59. Yeager M., DeLeo J., Arruda J. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 94–99.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru