

2017, том 6, № 2

ЭКСТРЕННАЯ МЕДИЦИНА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Экстренная МЕДИЦИНА

2017, том 6, № 2

Emergency medicine
International scientific journal

2017, volume 6, number 2



Сербская икона конца XIV в.
«Предста Царица одесную Тебе».
Успенский собор Московского
Кремля, Россия

ISSN 2226-3578 (print)
ISSN 2414-0368 (online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Экстренная МЕДИЦИНА

em.recipe.by

2017, том 6, № 2

Эскиз обложки получил благословение Высокопреосвященнейшего Филарета, Митрополита Минского и Слуцкого, Патриаршего Экзарха всея Беларуси

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь
Свидетельство от 25.11.2011 №1495

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Адрес редакции:
220049, ул. Кнорина, 17,
г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: (017) 322-16-59, 322-16-76,
322-16-77, 322-16-78,
e-mail: em@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Игнатова С.С.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной
службой Украины
Свидетельство от 02.12.2014 КВ №21183-10983ПР

Учредители:
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика,
УП «Профессиональные издания»
При участии Ассоциации анестезиологов Украины

Представительство в Украине:
ООО «Издательский дом
"Профессиональные издания"»

Директор Ильина В.А.
Контакты: Тел.: +38 (067) 363 65 05, (095) 091 24 50,
e-mail: profidom@ukr.net

Подписка

Беларусь:
в каталоге РУП «Белпочта»
индивидуальный индекс – 01388,
ведомственный индекс – 013882

Украина:
через офис ООО «Издательский дом
"Профессиональные издания"»
по тел.: (+38 067) 360 93 80

Российская Федерация:
индекс 01388 в каталогах
ООО «Интерпочта-2003», ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ОАО «АРЗИ»

Молдова:
индекс 01388 в каталоге ГП «Пошта Молдовей»

Германия:
индекс 01388 в каталоге Kubon&Sagner

Литва:
индекс 01388 в каталоге АО «Летувос паштас»

Латвия:
индекс 01388 в каталоге
ООО «Подписное агентство PKS»

Болгария:
индекс 01388 в каталоге агентства Фирма INDEX

Электронная версия журнала доступна
на сайте em.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и представительство издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 12.05.2017 г.
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

© «Экстренная медицина»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2017

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2017

Илюкевич Г.В.¹, Колошко Л.Р.², Гончаров А.Е.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Ilukevich G.¹, Kaloshka L.², Hancharou A.³

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncologic Center, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific-Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Наркоз и иммунитет в онкохирургии: соратники или враги?

Narcosis and immunity in oncosurgery: friends or foes?

Резюме

Данный обзор посвящен основным патофизиологическим моментам и клиническим последствиям хирургического стресс-ответа с позиции их влияния на иммунитет. Особое внимание уделено выбору лекарственных средств для проведения анестезиологического пособия у пациентов при радикальных хирургических вмешательствах по поводу злокачественных новообразований. Проведен анализ литературных данных, свидетельствующих о том, что системные воспалительные и иммунологические изменения, связанные с хирургическим вмешательством и стресс-ответом, могут способствовать повышению риска рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований.

Ключевые слова: онкохирургия, стресс-ответ, иммунитет, анестезия, влияние на иммунитет.

Abstract

This review is devoted to the basic pathophysiological aspects and clinical consequences of surgery-induced stress response, concerning its influence on the immunity. Special attention is paid to the choice of the drugs used for anesthesia in patients with radical surgery for cancer. There was done the analysis of papers that indicate that systemic inflammatory and immune changes, associated with surgical interventions and stress response, may contribute to the increased risk of recurrence and metastasis of malignant neoplasms.

Keywords: oncosurgery, stress response, immunity, anesthesia.

Опыт последних лет показывает, что травматичные хирургические вмешательства в онкохирургии сопровождаются достаточно высокой частотой осложнений и летальностью [1]. В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается хирургический стресс-ответ – комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического

и воспалительного характера, развивающийся в результате хирургической травмы [2]. При высокой травматичности оперативного вмешательства эти изменения, первоначально имеющие компенсаторно-приспособительный характер, становятся избыточными, приобретая таким образом четко очерченную патологическую направленность. Хирургический стресс-ответ становится основной причиной периоперационной дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, нарушения иммунитета и гемостаза, дисфункция легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д.), что настоятельно диктует необходимость поиска подходов к его коррекции [3, 4]. Выраженность и длительность хирургического стресс-ответа определяются в первую очередь травматичностью самого вмешательства, столь характерного для онкологических операций [5, 6].

За последние годы современная медицина достигла значительных успехов в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Известно, что при лечении новообразований хирургическое вмешательство является либо единственным, либо важнейшим компонентом комбинированной терапии и характеризуется обширностью, сложностью и значительной продолжительностью. Наиболее травматичными у онкологических больных являются открытые радикальные абдоминальные операции [7]. Именно при них ограничение выраженности хирургического стресс-ответа становится одной из ведущих задач анестезии и послеоперационной интенсивной терапии [8]. Помимо хирургических вмешательств, как свидетельствуют литературные данные, и сами по себе онкологические заболевания сопровождаются глубокими нарушениями деятельности основных систем организма, в частности нейроэндокринной и иммунологической, что ухудшает эффективность хирургического лечения таких пациентов и его отдаленные результаты, в частности частоту рецидивов злокачественных новообразований. Метастазирование опухоли является причиной летальных исходов почти в 90% случаев [9].

Сама идея негативного влияния хирургического вмешательства как такового на вероятность рецидивирования рака и возникновение отдаленных метастазов 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.

Общепринятым является тот факт, что даже самая современная и совершенная техника оперативного вмешательства в онкологии не предотвращает попадания раковых клеток в лимфатическую систему и кровотоков, а, в свою очередь, даже может стимулировать рост уже существующих микрометастазов, способствовать образованию микрометастазов во время операции, появлению в дальнейшем новых, что в значительной степени зависит от баланса между антиметастатической иммунной активностью и пролиферативной способностью опухолевых клеток, а также интенсивностью опухолевого ангиогенеза [10, 11].

Общепринятым является тот факт, что даже самая современная и совершенная техника оперативного вмешательства в онкологии не предотвращает попадания раковых клеток в лимфатическую систему и кровотоков, а, в свою очередь, даже может стимулировать рост уже существующих микрометастазов, способствовать образованию микрометастазов во время операции, появлению в дальнейшем новых, что в значительной степени зависит от баланса между антиметастатической иммунной активностью и пролиферативной способностью опухолевых клеток, а также интенсивностью опухолевого ангиогенеза.

В литературе описываются и активно обсуждаются 4 фактора риска рецидивирования и метастазирования опухоли [12]:

1. Попадание раковых клеток в системную циркуляцию в результате различных манипуляций на опухоли во время операции. Было установлено с помощью полимеразной цепочечной реакции (ПЦР), что количество раковых клеток в крови после операции существенно возрастает.
2. Наличие первичной опухоли само по себе является фактором, ингибирующим последующий опухолевый ангиогенез, а ее удаление устраняет этот защитный механизм.
3. Выброс (локальный и системный) во время операции факторов роста (эндотелиальный фактор роста, трансформирующий β -фактор роста и др.) может способствовать как локальному, так и отдаленному опухолевому росту, тем более на фоне снижения уровня антиангиогенных факторов, таких как ангиостатин и эндостатин.
4. Имеет место периоперационная клеточная иммуносупрессия, вызванная негативным влиянием нейроэндокринного и воспалительного компонентов стресс-ответа, а также ряда лекарственных средств, используемых при проведении анестезии и послеоперационной аналгезии.

Потенциальная опасность метастазирования имеется уже во время операции и продолжается на протяжении нескольких дней в связи с развитием иммунной депрессии.

Судя по имеющимся литературным данным, ранний послеоперационный период является периодом наиболее выраженной супрессии иммунитета, и прежде всего его клеточного звена, первой линии антираковой защиты. Потенциальная опасность метастазирования имеется уже во время операции и продолжается на протяжении нескольких дней в связи с развитием иммунной депрессии. Отягощающим может быть ряд факторов, возникающих в послеоперационном периоде, например, усиленный катаболизм белков, который в той или иной степени снижает иммунитет и неспецифическую резистентность организма, нарушает процессы регенерации раны, мышечную деятельность с риском продленной вентиляции легких и неэффективности кашля, с замедлением активизации пациентов в целом. Влияние последней было изучено у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака. Оказалось, что в данном случае лапароскопия менее иммуносупрессивна, чем лапаротомия, и ассоциируется с большей выживаемостью пациентов по сравнению открытыми вмешательствами [13].

В настоящее время общепризнанным является тот факт, что любые хирургические вмешательства (особенно обширные онкологические) сопровождаются развитием стресс-ответа, состоящего из 2 компонентов – эндокринно-метаболического и воспалительного (иммунного), а они в свою очередь посредством усиленной выработки медиаторов оказывают как прямое, так и косвенное влияние на опухолевый рост, наряду с положительным влиянием на ускорение репаративных процессов.

Анализ имеющейся литературы позволил нам выделить ряд интегральных моментов взаимосвязи иммунитета и хирургического стресс-ответа:

- Составной частью патофизиологии хирургического стресса является супрессия клеточного иммунитета. Снижение количества естественных киллеров как результат развития хирургического

стресса обратно пропорционально частоте осложнений, связанных с опухолью. Эта взаимосвязь продемонстрирована на примере новообразований самых различных локализаций [14];

- Одной из ведущих причин прогрессирования онкологического процесса после оперативного вмешательства является иммуносупрессия на фоне хирургического стресса, выраженность которой пропорциональна тяжести хирургической травмы [15];
- Хирургическое иссечение опухоли может ассоциироваться с возникновением локального ее рецидива и ускорением опухолевого роста. Диссеминацию опухолевых клеток во время оперативного вмешательства связывают с периоперационным повышением биомаркеров стресса, прежде всего адреналина и норадреналина, взаимодействующими с β 1- и β 2-адренорецепторами раковых клеток [16]. Катехоламины также способны повышать инвазивный потенциал раковых клеток за счет β -адренергической активации матричных металлопротеиназ, увеличения продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, влияния на миграцию различных видов раковых клеток [17];
- После обширных вмешательств отмечается значимое снижение (наибольшее на 3-и сутки послеоперационного периода) продукции цитокинов, играющих позитивную роль в клеточном иммунитете, в частности, интерлейкина-2, интерферона- γ , а также снижение числа циркулирующих естественных киллеров, цитотоксичных Т-лимфоцитов, клеток Т-хелперов [18];
- Цитокины, хемокины, простагландины и циклооксигеназы способствуют прогрессии рака за счет иммуносупрессии, формирования резистентности к апоптозу и активации ангиогенеза [19].

Вышеприведенные данные позволяют сделать вывод о том, что вероятность прогрессирования заболевания от наличия в крови раковых клеток до образования метастазов в значительной степени зависит от состояния иммунной защиты организма пациента в данный момент. В связи с этим ранний послеоперационный период надо рассматривать как «терапевтическое окно» для эрадикации циркулирующих опухолевых клеток [13].

Предупреждение и лечение послеоперационной боли как одной из этиопатогенетических составляющих стресс-ответа остается одной из актуальных проблем современной онкохирургии. Боль и, соответственно, неадекватное обезболивание в онкологии могут рассматриваться как отдельный неблагоприятный фактор иммуносупрессии, способствующий прогрессии опухоли. Острая боль подавляет активность естественных киллеров и способствует прогрессированию онкопроцесса, что было показано в эксперименте [20, 21]. Все это, в свою очередь, еще раз подчеркивает особую значимость адекватности анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания в онкологии.

Определенный интерес вызывает анализ имеющихся данных литературы о влиянии лекарственных средств, в частности используемых в анестезиологии, на иммунный статус пациента с целью возможной минимизации в дальнейшем их негативного действия. В экспериментах на животных, которым имплантировали опухолевые клетки, а затем

Вероятность прогрессирования заболевания от наличия в крови раковых клеток до образования метастазов в значительной степени зависит от состояния иммунной защиты организма пациента в данный момент.

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях установлено, что опиаты (как экзогенно вводимые наркотические анальгетики, так и эндогенные опиаты, образуемые после хирургических вмешательств) угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета и играют существенную роль в росте опухоли и ее метастазировании.

подвергали действию различных лекарственных средств, было выявлено, что такие внутривенные анестетики, как кетамин и тиопентал натрия, увеличивают количество опухолевых клеток, обнаруженных в легких животных при аутопсии, в 5,5 и 2 раза соответственно; существенно снижают количество естественных киллеров в 1 мл циркулирующей крови и значительно подавляют их активность [22]. Полагают, что взаимодействие кетамина с α - и β -адренорецепторами является одной из причин супрессии активности естественных киллеров с последующим образованием метастазов. Механизм иммуносупрессии, вызываемой тиопенталом натрия, остается объектом дискуссий. Диазепам существенно повышает концентрацию кортизола, что, возможно, связано с действием на гипоталамо-гипофизарную систему, несмотря на то, что не исключается и прямое подавление синтеза глюкокортикоидов [23]. Мидазолам снижает уровень интерлейкина-8 в плазме крови (что невыгодно отличает его от пропофола). Это способствует иммуносупрессии, поскольку интерлейкин-8 является фактором, активирующим хемотаксис и адгезию нейтрофилов, являющихся важными компонентами нормального иммунного ответа на хирургическую агрессию [23, 24]. Ингаляционные анестетики в эксперименте угнетают стимуляцию интерфероном цитотоксического эффекта естественных киллеров. Доказано ухудшение отдаленных результатов при операциях по поводу меланомы в условиях ингаляционной анестезии в сравнении с регионарной [25]. Испорчением в эксперименте закиси азота способствует появлению и ускоряет образование метастазов опухолей легких и печени; является самым мощным стимулятором формирования метастазов в печени среди всех исследованных анестезиологических препаратов [26]. Изофлюран препятствует стимуляции интерфероном цитотоксического эффекта естественных киллеров [27]. Севофлюран *in vitro* существенно снижает высвобождение цитокинов (интерлейкин-1, ФНО- α) естественными киллерами и подобными им клетками [28]. Доказано негативное влияние на иммунитет, особенно при системном введении опиоидных анальгетиков. Возможный механизм их иммуносупрессивного действия – снижение активности естественных киллеров и фагоцитов, продукции иммуностимулирующих цитокинов и антител [29, 30]. Агонист α_2 -адренорецепторов (клонидин) усиливает клеточную пролиферацию и подавляет апоптоз; в эксперименте способствует прогрессированию роста опухоли молочной железы, его действие на β -клетки поджелудочной железы может усугублять «стрессовую» гипергликемию за счет снижения секреции инсулина [31].

На сегодняшний день в арсенале анестезиолога-реаниматолога имеются не только мощные ингаляционные и внутривенные анестетики, но и эффективные опиоидные и неопиоидные анальгетики, которые до сих пор считаются «золотым стандартом» послеоперационного обезболивания, в особенности после обширных онкологических операций. В то же время как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях установлено, что опиаты (как экзогенно вводимые наркотические анальгетики, так и эндогенные опиаты, образуемые после хирургических вмешательств) угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета и играют существенную роль в росте опухоли и ее метастазировании. Продемонстрирована прямая зависимость между

плазменной концентрацией β -эндорфина и ростом меланомы [29]. Существует ряд доказательств того, что степень активности μ -опиатных рецепторов оказывает непосредственное влияние на раковую прогрессию. На модели немелкоклеточного рака легких инъекция антагониста μ -опиатных рецепторов налтрексона приводила к уменьшению легочных метастазов на 65% [32]. В литературе приводится достаточно данных в пользу негативного влияния на иммунитет морфина, а также его стимулирующего влияния на онкопроцесс. Так было показано, что морфин в дозозависимом режиме подавляет цитотоксический эффект естественных киллеров в эксперименте, а также продукцию провоспалительных цитокинов моноцитами, угнетает транскрипцию интерлейкина-2 в активированных Т-лимфоцитах. Установлено, что морфин, помимо всего прочего, является стимулятором опухолевого ангиогенеза и способствует прогрессии рака молочной железы [9]. Лечение морфином приводит к увеличению ангиогенеза опухоли и перитуморального лимфангиогенеза. Длительное назначение морфина в эксперименте сопровождалось выраженной экспрессией ЦОГ-2 раковыми клетками, усилением продукции простагландинов, повышением интенсивности болевого синдрома, активацией опухолевого ангиогенеза, прогрессированием опухолевого роста, метастазированием и повышением летальности [33]. При анализе пациентов, которым оказывалась паллиативная помощь, показано, что при назначении наркотических анальгетиков интратекально выживаемость увеличивалась в сопоставлении с теми пациентами, которым назначался системный путь введения препаратов. Причинами этого могло стать уменьшение вероятности токсических эффектов и улучшение степени аналгезии, но возможным объяснением является и снижение влияния наркотических анальгетиков на развитие опухоли.

Мнение о негативном влиянии фентанила не столь однозначно. В одном из исследований была продемонстрирована способность фентанила активировать канцерогенез [34], хотя в других работах иммуносупрессивный эффект синтетических опиатов не был подтвержден. Влияние опиоидных анальгетиков на иммунный статус исследовалось и в клинике [35]. 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 ч после операции в обеих группах наблюдалось сходное угнетение цитотоксического эффекта естественных киллеров (\approx на 20%). В группе, получившей большие дозы фентанила, супрессия была более длительной и превышала вдвое послеоперационных суток. При этом супрессивный эффект фентанила полностью устранялся введением рекомбинантного интерлейкина-2. Интересно отметить, что фентанил сам по себе способен даже стимулировать активность естественных клеток, в то время как на фоне хирургического вмешательства он эту активность подавляет. В системе паллиативной помощи была отмечена более высокая выживаемость пациентов, которым опиоидные анальгетики вводились интратекально – 54%, в сравнении с теми, кто получал системную опиоидную аналгезию – 37% [36].

Помимо негативного влияния ряда лекарственных средств на иммунный статус пациентов и стимулирующего воздействия на опухолевидный процесс, в литературе накоплено достаточно данных

Внутривенный анестетик пропофол обладает иммунопротективным эффектом через угнетение активности ЦОГ-2 с последующим снижением простагландинов и снижает метастатический потенциал ряда раковых клеток.

о позитивном влиянии некоторых лекарственных средств на периоперационный иммунный статус пациентов. Так было показано, что внутривенный анестетик пропофол обладает иммунопротективным эффектом через угнетение активности ЦОГ-2 с последующим снижением простагландинов [37] и снижает метастатический потенциал ряда раковых клеток [38]. В эксперименте длительная инфузия пропофола подавляла легочное метастазирование клеток остеосаркомы, индуцировала процессы апоптоза [39], увеличивала синтез противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, который играет важную роль в механизмах заживления тканей, а также обладает противораковой активностью, ограничивала высвобождение катехоламинов в мозговом слое надпочечников [40]. Доказано в эксперименте и в клинике, что анальгетик трамадол стимулирует активность естественных киллеров, препятствует индуцированному хирургическим вмешательством метастазированию опухоли [41]. НПВС и ингибиторы ЦОГ-2 в эксперименте подавляют ангиогенез и опухолевый рост, индуцируют апоптоз, снижают микроваскуляризацию опухоли [42]. Они оказывают выраженное лимитирующее действие на воспалительный и в меньшей степени на нейроэндокринный и метаболический компоненты хирургического стресс-ответа. В сочетании с выраженным анальгетическим действием НПВП и минимальным риском побочных эффектов это дает основания к их широкому применению в современных схемах послеоперационного обезболивания, а также для упреждающей анальгезии [43]. Блокаторы β -адренорецепторов в эксперименте препятствуют опухолевому росту, обусловленному β -адренергической стимуляцией [44], за счет ограничения симпатической активации оказывают антикатаболический эффект [45] и могут снижать частоту кардиальных осложнений [46].

Таким образом, данные литературы позволяют сделать заключение о том, что развитие хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности в онкологии находится в непосредственной связи с клинически значимыми и требующими коррекции нарушениями гомеостаза, а также с возникновением серьезных осложнений, связанных с изменениями нейроэндокринного статуса, метаболизма, что негативно сказывается на иммунологическом статусе онкологического пациента и отрицательно влияет на онкопроцесс.

Несмотря на существование множества подходов к коррекции отдельных звеньев хирургического стресс-ответа, одной из наиболее перспективных и реальных возможностей его комплексного ограничения является использование методик анестезии и анальгезии, позволяющих снизить интраоперационные дозы ингаляционных анестетиков и наркотических анальгетиков, имеющих иммуносупрессивные свойства.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kehlet H., Holte K. (2001) Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 87, no 1, pp. 62–72.
2. Desborough J.P. (2000) The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 85, no 1, pp. 109–117.

3. Ovechkin A. (2008) Hirurgicheskiy stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost i sposoby modulyatsii [Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, vol. 2, no 2, pp. 49–62.
4. Schricker T., Lattermann R. (2007) Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes. *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 54, no 6, pp. 414–419.
5. Gorobets E.S. (2009) Printsipy anestezii pri abdominalnykh onkologicheskikh operatsiyah [Principles of anesthesia for abdominal oncology operations]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, vol. 3, no 2, pp. 32–42.
6. deOliveira G.S., Ahmad S., Schink J.C. (2011) Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, vol. 36, no 3, pp. 271–277.
7. Wrigge H., Uhlig U., Zinslerling J. (2004) The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesthesia & Analgesia*, vol. 98, no 3, pp. 775–781.
8. White P.F., Kehlet H., Neal J.M. (2007) The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesthesia & Analgesia*, vol. 104, no 6, pp. 1380–1396.
9. Gupta G., Massague J. (2006) Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, vol. 127, pp. 679–695.
10. Ben-Eliahu S. (2003) Te promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psycho-neuroimmunology. *Brain Behav. Immun.*, vol. 17, pp. 27–36.
11. Denis M., Lipart C., Leborgne J. (1997) Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer.*, vol. 74, pp. 540–544.
12. Snyder G., Greenberg S. (2010) Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br. J. An-aesth*, vol. 105, pp. 106–115.
13. Ovechkin A. (2012) Anesthesia and analgesia in oncology: what are the determinants of choice? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, vol. 6, no 2, pp. 5–15.
14. Ben-Eliahu S. (2003) Te promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psycho-neuroimmunology. *Brain Behav. Immun.*, vol. 17, pp. 27–36.
15. Page G., Blakely W., Ben-Eliahu S. (2001) Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*, vol. 90, pp. 191–199.
16. Taker P., Sood A. (2008) Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin. Cancer Biol.*, vol. 18, pp. 164–170.
17. Lutgendorf S., Cole S., Costanzo E. (2003) Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, vol. 9, pp. 4514–4521.
18. Coffey J., Wang J., Smith M. (2004) Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.*, vol. 4, pp. 760–768.
19. Kundu J., Surh Y. (2008) Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.*, vol. 659, pp. 15–30.
20. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspari L. (2000) Te effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth. Analg.*, vol. 90, pp. 1411–1414.
21. Page G., Blakely W., Ben-Eliahu S. (2001) Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*, vol. 90, pp. 191–199.
22. Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar G. (2003) 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.*, vol. 97, pp. 1331–1339.
23. Galley H., Dubbels A., Webster N. (1998) Te effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leucocytes. *Anesth. Analg.*, vol. 86, pp. 1289–1293.
24. Crozier T.A., Beck D., Schlager M. (1987) Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology*, vol. 66, no 5, pp. 628–635.
25. Schlagenhauff B., Ellwanger U., Breuninger H. (2000) Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.*, vol. 10, pp. 165–169.
26. Weimann J. (2003) Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract. Res.*, vol. 17, pp. 47–61.
27. Markovic S., Knidht P., Murasko D. (1993) Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology*, vol. 78, pp. 700–706.

28. Mitsuhashi H., Shimizu R., Yokoyama M. (1995) Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int. J. Immunopharmacol.*, vol. 17, pp. 529–534.
29. Lennon F., Moss J., Singleton P. (2012) The μ -opioid receptor in cancer progression. Is there a direct effect? *Anesthesiology*, vol. 116, pp. 940–945.
30. Risdahl J.M., Khanna K.V., Peterson P.K., Molitor T.W.J. (1998) Opiates and infection. *Journal of Neuroimmunology*, vol. 83, no 1, pp. 4–18.
31. Bruzzone A., Pinero C., Castillo L. (2008) Alpha 2 – adrenoreceptor action on cell proliferation and mammary tumor growth in mice. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 155, pp. 494–504.
32. Mathew B., Lennon F., Siegler J., Mirzapoiazova T. (2011) The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg.*, vol. 112, no 3, pp. 558–67.
33. Farooqui M., Rogers T., Poonawala T. (2007) COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br. J. Cancer.*, vol. 97, pp. 1523–1531.
34. Shavit Y., Ben-Eliahu S., Zeidel A. (2004) Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation*, vol. 11, pp. 255–260.
35. Beilin B., Shavit Y., Hart J. (1996) Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth. Analg.*, vol. 82, pp. 492–497.
36. Smith T., Staats P., Deer T. (2002) 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.*, vol. 20, pp. 4040–4049.
37. Inada T., Kubo K., Kambara T. (2009) Propofol inhibits cyclooxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can. J. Anaesth.*, vol. 56, pp. 222–229.
38. Mammoto T., Mukai M., Mammoto A. (2002) Intravenous anesthetic propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett.*, vol. 184, pp. 165–170.
39. Tsuchiya M., Asada A., Arita K. (2002) Induction and mechanism of apoptotic cell death by propofol in HL-60 cells. *Acta Anaesth. Scand.*, vol. 46, pp. 1068–1074.
40. Ke J., Zhan J., Feng X. (2008) 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. Int. Care*, vol. 36, pp. 74–78.
41. Gaspani L., Bianchi M., Limiroli E. (2002) The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J. Neuroimmunol.*, vol. 129, pp. 18–24.
42. Jones M., Wang H., Pescar B. (1999) Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat. Med.*, vol. 5, pp. 1418–1423.
43. Ovechkin A.M., Efremenko I.V. (2011) Nesteroidnyie protivovospalitelnyie preparaty v posleoperatsionnom periode: novyye vozmozhnosti i perspektivy primeneniya [Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the postoperative period: new opportunities and prospects for use]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, vol. 5, no 3, pp. 5–13.
44. Hasegawa H., Saiki I. (2002) Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, vol. 93, pp. 729–735.
45. Hart D., Wolf S., Chinkes D. (2003) Beta-blockade and growth hormone after burn. *Annals of Surgery*, vol. 236, no 4, pp. 450–457.
46. Auerbach A.D., Goldman L. (2002) Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery. *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no 11, pp. 1435–1444.

Поступила/Received: 26.04.2017

Контакты/Contacts: georgi_ilukevich@mail.ru