

Г. В. Илюкевич¹, Л. Р. Колошко², А. Е. Гончаров³, И. В. Пермяков²

РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ИММУННЫЙ КОМПОНЕНТ СТРЕСС-ОТВЕТА В ОНКОХИРУРГИИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»²,
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии³

В обзоре рассмотрено влияние регионарной анестезии и анальгезии на иммунный компонент стресс-ответа как один из возможных путей улучшения результатов хирургических вмешательств в онкологии. Отмечена способность местных анестетиков, путем лимитирующего влияния на данный процесс, снижать пролиферацию раковых клеток. Проведен анализ литературы, доказывающий, что регионарные блокады являются наиболее оптимальным и необходимым компонентом анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств в онкологии и методом выбора послеоперационной анальгезии у пациентов после онкологических операций с учетом их положительного влияния на иммунный компонент стресс-ответа.

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

G. V. Ilukevich, L. R. Kaloshka, A. Y. Hancharou, I. V. Permyakov

REGIONAL ANESTHESIA AND THE IMMUNE COMPONENT STRESS RESPONSE IN ONCOSURGERY

In the current review the ability of regional anesthesia and analgesia to improve the results of surgical interventions in oncology due to the limiting effect on the immune and neuro – endocrine component of the stress response was examined. It was marked that the local anesthetics possessed

the ability to reduce cell proliferation in cancers. The literature review was conducted, proving that regional anesthesia/analgesia considered as an essential component of anesthesia and the method of choice of postoperative analgesia in oncosurgery.

Key words: *oncosurgery, stress response, immunity, anesthesia.*

В настоящее время не вызывает сомнений исключительная важность выбора оптимального метода анестезиологического обеспечения в периоперационном периоде, что определяет результативность хирургического лечения в целом. В этой связи, как нигде важен выбор анестезии при оперативных вмешательствах в онкологии, что обусловлено их обширностью, травматичностью и значительной продолжительностью. Помимо этого, пациенты со злокачественными новообразованиями зачастую находятся в преклонном возрасте, имеют тяжелые сопутствующие заболевания, метаболические нарушения, вторичные иммунодефициты, вызванные действием опухоли. Именно поэтому весьма актуальным является выбор наиболее оптимального и эффективного метода анестезии, который позволил бы создать, прежде всего, адекватную ноцицептивную защиту с множественными точками воздействия на проводящую систему боли, сдерживал бы каскад местной воспалительной реакции на операционную травму и обеспечивал бы минимальную иммуносупрессию, а также раннюю активизацию и реабилитацию пациента. В данном обзоре речь пойдет о регионарных блокадах в сочетании с общим обезболиванием, в наибольшей степени отвечающих вышеуказанным требованиям, предъявляемым к анестезиологическому обеспечению в онкохирургии.

Защитный эффект регионарной анестезии/анальгезии обусловлен прежде всего фармакологическими свойствами лекарственных средств, применяемых для данного вида анестезии, а именно их способностью снижать выброс эндогенных опиатов, уменьшать продукцию биологически активных веществ, стимулирующих рост опухоли и оказывающих провоспалительное и иммуносупрессивное действие [7, 21, 29].

Как известно, местные анестетики (МА), применяемые в регионарной анестезии, играют важную роль в предотвращении хирургического стресс-ответа. Их эффект обусловлен выраженным влиянием на различные клетки иммунной системы. Так, было показано, что МА в невысоких концентрациях препятствуют избыточной активации лейкоцитов, тормозят их адгезию к эпителиальным клеткам, снижают продукцию иммуоактивных провоспалительных веществ, таких как гистамин, лейкотриен В₄, простагландин Е₂. Данные вещества являются медиаторами воспаления и боли, играют ведущую роль в формировании тканевого отека [52]. В экспериментах было установлено, что системное применение МА существенно снижает как болевой синдром, так и продукцию провоспалительных веществ. Механизмы, посредством которых данные лекарственные средства оказывают свое действие, изучены недостаточно, тем не менее предполагается селективное ингибирование ими белка G_q, активирующего фосфолипазу С и за счет этого, участвующего в воспалительных реакциях [32]. Следует также отметить, что в серии исследований показан также органопротективный эффект МА на различных моделях повреждения внутренних органов – острым инфаркте миокарда, острым повреждении легких, постишемической энцефалопатии, воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др. [35].

Так, в исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что местный анестетик лидокаин, широко применяемый как в отечественной так и мировой анестезиологической практике при проведении регионарных блокад, оказывает прямой угнетающий эффект на рецепторы эпидурального фактора роста, подавляя за счет этого пролиферацию опухолевых клеток и их инвазивный потенциал, снижает способность полиморфонуклеарных нейтрофилов к эндотелиальной адгезии, миграции, фагоцитозу и секреции провоспалительных цитокинов [38, 43]. В литературе имеются сообщения о том, что системное внутривенное введение лидокаина при абдоминальных операциях также вызывает значимое уменьшение болевого синдрома и цитокинового ответа, дает возможность снизить потребление опиоидов, а также обладает способностью, наравне с эпидуральной анальгезией, ускорять послеоперационное восстановление моторики желудочно-кишечного тракта [5].

Другой представитель МА группы амидов – ропивакаин подавляет как рост опухолевых клеток [39], так и их способность к метастазированию [15]. В сравнении с бупивакаином и лидокаином ропивакаин обладает более выраженными иммунорегуляторными свойствами – на фоне наиболее травматичных манипуляций наблюдалось снижение продукции провоспалительного интерлейкина 1 и усиление секреции иммунорегуляторного интерлейкина 2. Это, в свою очередь, способствовало нормализации большинства иммунологических показателей, в первую очередь, характеризующих Т-клеточное звено иммунитета [1, 13].

Еще одним вопросом, интересным с точки зрения механизмов стресс-лимитирующего действия регионарной анестезии, является анализ эффективности эпидурального и интратекального введения наркотических анальгетиков. Механизм их такого действия до настоящего времени остается не вполне ясен. Полагают, что при болюсном введении липофильные наркотические анальгетики действуют на спинальном уровне, в то время как при длительной эпидуральной инфузии – на супраспинальном [28]. В то же время в условиях общей анестезии и в комбинации с эпидуральным введением местного анестетика сегментарные эффекты начинают преобладать и при инфузионном способе введения [36, 51]. Так или иначе, вводимые эпидурально наркотические анальгетики действуют более избирательно, чем местные анестетики (в основном на уровне задних рогов спинного мозга), блокируя только афферентную стимуляцию [19]. С одной стороны, это может рассматриваться как некоторое преимущество, поскольку отсутствие симпатического блока при эпидуральной анестезии наркотическими анальгетиками практически полностью исключает развитие артериальной гипотензии [14]. С другой стороны, несмотря на хороший анальгетический эффект, регионарная анальгезия наркотическими анальгетиками оказывает минимальное действие на эндокринно-метаболический [31, 34] и воспалительный ответ [14], что и объясняется отсутствием симпатической блокады. Однако, неоспоримым остается тот факт, что введение наркотических анальге-

тиков интратекально или эпидурально позволяет снизить дозы наркотических средств, вводимых системно и обладающих выраженным иммуносупрессивным действием. Нарушения иммунитета и выброс провоспалительных цитокинов также наблюдается в меньшей степени при эпидуральной анестезии и анальгезии по сравнению с системным использованием наркотических анальгетиков. Выявлена также взаимосвязь между высокой дозой опиоидов в первые 96 часов после операции и рецидивом рака в первые 5 лет [1, 8, 17]. При этом нельзя не отметить и способность регионарной анестезии ускорять послеоперационное восстановление моторики желудочно-кишечного тракта, что создает предпосылки для раннего начала энтерального питания, а это, в свою очередь, позитивно сказывается в том числе и на иммунологическом статусе онкологического пациента [32, 35].

Анализ литературного материала позволяет сделать заключение, что различные виды регионарных блокад с использованием МА обладают рядом преимуществ перед общим обезболиванием хирургическим вмешательством в онкологии [29]. Так, продленная эпидуральная анальгезия наряду с улучшением качества послеоперационного обезболивания позволяет добиться наиболее отчетливого лимитирующего влияния на все основные компоненты хирургического стресс-ответа. Показано, что нейроаксиальная анестезия/анальгезия при гинекологических и при травматичных верхнеабдоминальных хирургических вмешательствах положительно влияет на лабораторные показатели стресс-ответа: снижает концентрацию кортизола в крови, экскрецию катехоламинов с мочой, уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов [2, 10, 11]. При этом, отмечен более выраженный эффект при эпидуральной анестезии лидокаином в сравнении с системным или эпидуральным использованием **фентанила** [31].

Показана эффективность эпидуральной анестезии и анальгезии в предотвращении нарушений метаболизма белков и углеводов, обеспечении лучшего усвоения энергетических субстратов и снижении частоты развития инсулинорезистентности [9, 13, 24, 34, 45]. Следует отметить, что наиболее выраженное влияние на эндокринный и метаболический компоненты хирургического стресс-ответа эпидуральная анестезия оказывает при операциях на органах нижнего этажа брюшной полости. Классические работы демонстрируют, что обширный эпидуральный блок местными анестетиками эффективно подавляет нейроэндокринный и метаболический ответ при операциях на нижнем этаже брюшной полости [25], в то время как при операциях на верхнем этаже ограничивается только гликемический ответ при минимальном влиянии на уровень «стрессовых» гормонов [20].

Отчетливым стресс-лимитирующим действием, согласно литературным данным, обладает и **спинальная анестезия** [5, 13, 37], при которой создание сколь угодно значимой концентрации МА в плазме представляется маловероятным. При операциях на органах нижнего этажа брюшной полости продленная спинальная анальгезия обеспечивает даже более отчетливое подавление хирургического стресс-ответа по сравнению с эпидуральной [50]. Авторы полагают, что это связано с большей интенсивностью («плотностью») регионарной блокады. В связи с этим, можно предположить, что системное действие МА является не единственным и, вероятно,

не основным механизмом стресс-лимитирующего эффекта регионарной анестезии/анальгезии.

Особого внимания заслуживает **паравертебральная блокада**, имеющая достаточную эффективность как в торакальной, так и в абдоминальной хирургии и которая не уступает в обезболивающем эффекте центральному нейроаксиальному блоку. Она представляет собой своеобразный компромисс между нейроаксиальной и периферической нервной блокадой. Данная блокада по эффективности сопоставима с эпидуральной анестезией не только по анальгетическому эффекту, но и по действию на хирургический стресс-ответ [12, 40, 44]. При этом развитие не сопровождается гемодинамически существенным симпатическим блоком с явлениями гипотензии. Объяснением этому может являться то, что при паравертебральной анестезии и анальгезии так же, как и при эпидуральной, достигается блокада не только афферентной, но и эфферентной симпатической импульсации. В качестве дополнительного преимущества метода рассматривается меньшая выраженность гемодинамических нарушений [6]. Указанный вид анестезии в сочетании с общей анестезией показан в случае необходимости односторонней соматической и симпатической блокады, например, при таких операциях как мастэктомия, нефрэктомия, холецистэктомия, а также в торакальной хирургии.

Результаты влияния регионарной анестезии на улучшение отдаленных результатов хирургических вмешательств в онкологии, судя по литературным данным, не столь однозначны. Имеются противоречивые данные о влиянии нейроаксиальных блокад на частоту рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований.

Положительное влияние регионарной анестезии на течение онкопроцесса продемонстрировано в целом ряде исследований. Так, показано, что именно интраоперационная эпидуральная анестезия (в отличие от послеоперационной анальгезии) предотвращает иммунную дисфункцию и снижает риск метастазирования злокачественных новообразований. С точки зрения патофизиологии хирургического стресс-ответа это выглядит достаточно логично, поскольку именно во время операции происходит повреждение тканей и запуск хирургического стресс-ответа. В качестве одного из возможных механизмов ограничения воспалительных и иммунологических изменений под действием регионарной анестезии рассматривается уменьшение интраоперационных доз ингаляционных анестетиков и наркотических анальгетиков, обладающих иммуносупрессивным действием [16, 46]. Очевидно, что послеоперационная анальгезия не имеет к этому никакого отношения. Наличие отчетливого стресс-лимитирующего эффекта спинальной анестезии, по длительности намного превышающего время действия самой анестезии, также свидетельствует в пользу большей значимости интраоперационной регионарной анестезии в сравнении с послеоперационным обезболиванием [5, 34].

Опубликованы результаты ретроспективных исследований с периодом наблюдения от 2,8 до 12,8 лет, в которых показано снижение на 57 % частоты рецидивов рака простаты у пациентов, которым проводили эпидуральную анестезию в сравнении с применением системных опиоидов [18].

Показано также, что у пациентов, страдающих раком молочной железы, применение общей анестезии в сочетании с паравертебральной блокадой с пролонга-

цией в послеоперационном периоде выявлено 4-х кратное снижение частоты рецидивов болезни, в сравнении с пациентами, которым применяли общую анестезию с морфином [27]. В другом исследовании продемонстрировано изменению цитокинового статуса и снижение концентрации металлопротеиназ MMP-3 и MMP-9 в крови пациентов, оперированных по поводу рака молочной железы под общей анестезии с пропофолом в сочетании с паравертебральной блокадой. Данный феномен снижения уровня названных белков на фоне сочетания общей анестезии с паравертебральной блокадой играет положительную роль, поскольку эти белки считаются важными регуляторами неопластических процессов, влияющими на дифференцировку, пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, а также на процессы ее микроваскуляризации. Кроме того, установлено снижение при этом и концентрации как про- (ИЛ-1 β), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в плазме крови. Следует отметить, что функция Т-цитотоксических клеток, изученная в данной работе, была также более выражена в группе пациентов, у которых общая анестезия сочеталась с односторонней паравертебральной блокадой [23].

Установлено, что как общая анестезия с применением севофлюрана, так и само оперативное вмешательство подавляют противоопухольевую функцию CD4+ Т-хелперов, а сочетанное использование спинальной анестезии уменьшает иммуносупрессивный эффект [49]. В этом же исследовании была отмечена существенно меньшая частота формирования метастазов в печени в группе пациентов, которым выполнялась общая анестезия севофлюраном в комбинации со спинальной в сравнении с группой «чистого» севофлюрана.

Sachidanand Jee Bharati, Tumul Chowdhury в 2016 году также продемонстрировали негативное влияние хирургического стресса и общей анестезии на иммунную систему, что способствовало прогрессированию опухоли и развитию метастазов [42].

Опубликовано ряд работ, авторами которых показано влияние местной и регионарной анестезии на снижение риска и частоты рецидивирования рака. Так в ретроспективном исследовании, включающем 655 пациентов из двух шведских клиник, выявило достоверное снижение летальности в течение 1–5 лет после операции по поводу рака прямой кишки и получавших продленную ЭА в раннем послеоперационном периоде, в сравнении с теми, кому проводилась контролируемая пациентом анальгезия морфином (25 % и 34 % соответственно) [30].

В метаанализ, проведенный в 2015 году в Нидерландах, были включены все опубликованные к этому времени исследования, касающиеся использования эпидуральной анестезии и выживания пациентов после оперативных вмешательств по поводу рака толстой кишки. Выборка составила более 43 тысяч пациентов за 25 лет (с января 1990 г. по июнь 2014 г.). В результате в 1 проспективном и 4 ретроспективных исследованиях была доказана лучшая выживаемость в сроках до 5 лет при применении эпидуральной анестезии. Через 5 лет с эпидуральной анестезией выжило 62 %, без эпидуральной анестезии – 54 % оперированных пациентов. Ни одно из исследований не показало, по крайней мере, отрицательного влияния регионарной анестезии на выживаемость пациентов [48].

Однако имеется ряд исследований, где не было выявлено зависимости между выживаемостью пациентов

после онкохирургических вмешательств и видом выполняемой им анестезии. Так, в исследовании, проведенном в отделе анестезиологии онкодиспансера провинции Чжэцзян (Китай), приняло участие 273 пациента, при этом, общая анестезия была выполнена 116 пациентам, а 157 – эпидуральная. Анализ результатов с использованием регрессивной модели Кокса показал, что между двумя группами пациентов, оперированных под различными видами анестезии, не установлено существенных различий в показателях выживаемости [33].

В ретроспективном исследовании, проведенном в университетском госпитале Чуннам, проанализирована 161 история болезни пациентов, которым выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря. Из них 24 пациента оперированы под общей анестезией, а 137 – под регионарной. Не установлено статистически достоверных различий (использовался логистический регрессионный анализ и критерий χ -квадрат) в 5-летней выживаемости пациентов [22].

В одной из работ было проанализировано влияние видов выполняемой анестезии у пациентов с онкопатологией на исход и частоту рецидивов болезни. Получены весьма противоречивые результаты. Так, например, не выявлено связи между эпидуральной анестезией и исходом заболевания у пациентов, страдающих колоректальным раком и раком простаты [41].

В исследовании Abraham M. Tsigonis с соавт. показано, что такие показатели, как общая выживаемость, бессобытийная выживаемость и местное рецидивирование, не зависели от выбора метода анестезии у пациентов с раком молочной железы 0–III стадии [47].

Ретроспективный анализ, выполненный в недавно опубликованной работе, показал, что эпидуральная анестезия у пациентов с раком почки, которым выполнялась резекция почки или радикальная нефрэктомия, не улучшала существенно показатель выживаемости, связанной с основным диагнозом. В то же время, применение эпидуральной анестезии увеличивало общую выживаемость пациентов [26].

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. Волошин, А. Г., Никола В. В., Бунятян К. А. Иммунитет и цитокиновый статус после операций на толстой кишке // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 38–42.
2. Глущенко, В. А., Варганов Е. Д. Применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при реконструктивно-

пластических операциях в гинекологии // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 36–39.

3. *Жарников, А. В., Плеханов А. Н.* Влияние местных анестетиков на иммуноцитотоксичный статус организма у лиц пожилого и старческого возраста при операциях на нижнем этаже брюшной полости и нижних конечностях // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2009. – № 2(66). – С. 47–49.

4. *Любошевский, П. А., Забусов А. В.* Регионарная анестезия в ограничении метаболических и воспалительных изменений при абдоминальных операциях // Общая реаниматология. – 2011. – № 7 (2). – С. 31–34.

5. *Любошевский, П. А., Забусов А. В.* Регионарная анестезия и анальгезия в коррекции метаболических нарушений при абдоминальных операциях // Московский хирургический журнал. – 2010. – №2. – С. 30–35.

6. *Макаров, О. В., Осипов С. А.* Сочетание паравертебральной блокады и общей анестезии севофлюраном у больной с высоким операционно-анестезиологическим риском // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2011. – № 5 (3). – С. 34–38.

7. *Овечкин, А. М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 2 (2). – С. 49–62.

8. *Попов, К. В., Григорьев Е. В.* Комбинированная эпидуральная анестезия в онкохирургии. Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 2 (2). – С. 26–32.

9. *Романова, Т. Л.* Сравнительный анализ методов контролируемой пациентом анальгезии в абдоминальной хирургии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова. – М., 2007. – 138 с.

10. *Страшнов, В. И., Забродин О. Н., Бандар А. [и др.]* Адекватность сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при верхнеабдоминальных операциях. Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 30–33.

11. *Федоровский, Н. М., Косаченко В. М., Корсунский С. Б.* Эпидуральная анестезия ропивакаином у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 70–74.

12. *Хренов, Ю. В., Карпун Н. А., Мороз В. В.* Грудная паравертебральная блокада как компонент общей анестезии при хирургическом лечении нестабильной стенокардии. Общая реаниматология. – 2009. – № 5 (4). – С. 46–50.

13. *Шуров, А. В., Илюкевич Г. В., Прушак А. В.* Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа. Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 2 (1). – С. 21–27.

14. *Akural, E. I., Salomaki T. E., Bloigu A. H. [et al.]* The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004; 48 (6): 750–755.

15. *Baptista-Hon, Robertson, Robertson.* Potent inhibition by ropivacaine of metastatic colon cancer SW620 cell invasion and NaV1.5 channel function. *Br J Anaesth*. 2014 Jul; 32:38.

16. *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.

17. *Beilin, B., Shavit Y., Trabekin E. et al.* The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97 (3): 822–827.

18. *Biki, B., Mascha E., Moriarty D.* Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis // *Anesthesiology*. 2008; 109: 180–187.

19. *Block, B. M., Liu S. S., Rowlingson A. J. et al.* Efficacy of postoperative epidural analgesia. A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 290 (18): 2455–2463.

20. *Bromage, P. R., Shibata H. R., Willoughby H. W.* Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and thorax. *Surgery, Gynaecology and Obstetrics*. 1971; 132 (6): 1051–1056.

21. *Chae, B., Lee H., Sun K.* The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients // *Surg. Today*. 1998; 28: 727–731.

22. *Dale, Jang, Chae Seong Lim, Yong Sup Shin, Young Kwon Ko, Sang Il Park, Seong Hyun Song, and Bum June Kim.* A comparison

of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16: 16. Published online 2016 Mar 12. doi: 10.1186/s12871-016-0181-6.

23. *Deegan, S., Murray D., Doran P.* Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro // *Br. J. Anaesth*. 2009; 103: 685–690.

24. *Donatelli, F., Vavassori A., Bonfanti S. [et al.]* Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (6): 1587–1593.

25. *Enquist, A., Brandt M. R., Fernandes A., Kehlet H.* The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1977; 21 (3): 330–335.

26. *Evan Kovac, Farhad Firoozbakhsh, Homayoun Zargar, Amr Fergany.* Perioperative epidural analgesia is not associated with increased survival from renal cell cancer, but overall survival may be improved: a retrospective chart review. *Canadian Journal of Anesthesia*-2017, volume 64, issue 7, pp 754–762.

27. *Exadactylos, A., Buggy D., Moriarty D.* Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? // *Anesthesiology*. 2006; 105: 660–664.

28. *Ginosar, Y., Columb M. O., Cohen S. E. [et al.]* The site of action of epidural fentanyl infusions in the presence of local anesthetics: A minimum local analgesic concentration infusion study in nulliparous labor. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97(5): 1439–1445.

29. *Gottschalk, A., Sharma S., Ford J. [et al.]* The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 110 (6): 1636–1643.

30. *Gupta, A., Bjornsson A., Fredriksson M.* Reduction of mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but non colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden // *Br. J. Anaesth*. 2011; 107: 164–170.

31. *Harukuni, I., Yamaguchi H., Sato S., Naito H.* The comparison of epidural fentanyl, epidural lidocaine, and intravenous fentanyl in patients undergoing gastrectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 1995; 81 (6): 1169–1174.

32. *Hollmann, M. W., Durieux M. E.* Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93 (3): 858–875.

33. *Jiangling Wang, Wenjing Guo, Qicheng Wu, Runze Zhang, and Jun Fang.* Impact of Combination Epidural and General Anesthesia on the Long-Term Survival of Gastric Cancer Patients: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 2379–2385.

34. *Kehlet, H.* Modification of responses to surgery by neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO (Eds). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998; 129–175.

35. *Kuo, C. P., Jao S. W., Chen K. M. [et al.]* Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2006; 97 (5): 640–646.

36. *Larson, M. D., Berry P. D., May J. et al.* Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 98 (2): 263–269.

37. *Le Cras, A. E., Galley H. F., Webster N. R.* Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesthesia & Analgesia*. 1998; 87 (6): 1421–1425.

38. *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.

39. *Martinsson, T.* Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999; 288: 660–664.

40. *Richardson, J., Sabanathan S., Jones J. et al.* A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on postthoracotomy pain,

pulmonary function and stress responses // *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 83 (3): 387–392.

41. *Royds Jonathan Khan, Abdul; Buggy, Donal J.* An Update on Existing Ongoing Prospective Trials Evaluating the Effect of Anesthetic and Analgesic Techniques During Primary Cancer Surgery on Cancer Recurrence or Metastasis. *International Anesthesiology Clinics*: Fall. – 2016. – Vol. 54, Issue 4. – P. e76–e83.

42. *Sachidanand Jee Bharati, Tumul Chowdhury, Sergio D. Bergese, Subhamay Ghosh.* Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know? // *Journal of Cancer Research & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 12, Issue 2. – P. 464–468.

43. *Sakaguchi, M., Kuroda Y., Hirose M.* Te antiproliferative effect of lidocaine of human tongue cancer with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor // *Anesth. Analg.* 2006; 102: 1103–1107.

44. *Scarci, M., Joshi A., Attia R.* In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010; 10 (1): 92–96.

45. *Schricker, T., Wykes L., Carli F.* Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2000; 279 (3): E646–E653.

46. *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.

47. *Tsigonis, Abraham M. M. D., Al-Hamadani Mohammed, Linebarger Jared H. M. D., Vang Choua A. B. S., Krause, Forrest J. M. D.* Are Cure Rates for Breast Cancer Improved by Local and Regional Anesthesia? *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2016. – Vol. 41, Issue 3. P. 339–347.

48. *Vogelaar, F. Jeroen., Daan J. Lips, Frank R. C. van Dorsten, Valery E. Lemmens, and Koop Bosscha.* Impact of anaesthetic technique on survival in colon cancer: a review of the literature. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Feb; 4(1): 30–34.

49. *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.

50. *Webster, J., Barnard M., Carli F.* Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spinal // *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 67 (4): 467–469.

51. *Wheatley, R. G., Schug S. A., Watson D.* Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1): 47–61.

52. *Wongyingsinn, M., Baldini G., Charlebois P. et al.* Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: A randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2011; 36 (3): 241–248.