

Анестезия и аналгезия в онкологии: чем обусловлен выбор?

А. М. Овечкин

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

Anesthesia and analgesia in oncology: what are the determinants of choice?

A. M. Ovechkin

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Вопрос, являющийся заголовком данного обзора, на первый взгляд может показаться странным. Критерии адекватности анестезиологического обеспечения любого хирургического вмешательства давно определены: эффективность, безопасность, снижение частоты осложнений раннего послеоперационного периода. На сегодняшний день в арсенале анестезиолога-реаниматолога имеются мощные общие анестетики, эффективные опиоидные и неопиоидные анальгетики, разнообразные варианты регионарной анестезии и аналгезии. Имеются ли принципиальные отличия в проведении анестезии и аналгезии при онкологических операциях от обеспечения прочих вмешательств, и если – да, то в чем они?

На сегодняшний день нет сомнений в том, что отдаленные результаты хирургического лечения в онкологии (а оно остается основным и радикальным методом) в значительном проценте случаев не могут быть признаны удовлетворительными, поскольку высока частота рецидивов злокачественных новообразований. Метастазирование опухоли является причиной летальных исходов в 90% случаев [Gupta G., 2006].

Клинические исследования показали, что хирургическое вмешательство само по себе является фактором риска возникновения метастазов. Оно способно стимулировать рост уже существующих микро-метастазов и способствовать образованию новых [Ben-Eliahu S., 2003].

Сама идея негативного влияния хирургического вмешательства как такового на вероятность рецидивирования 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?

В настоящее время основную роль уделяют периоперационному подавлению активности натуральных клеток-киллеров (НКК). Роль НКК особенно важна, поскольку они обладают свойством распознавать и убивать раковые клетки, предотвращая их диссеминацию. Доказано, что низкий уровень активности НКК в периоперационный период ассоциируется с увеличением частоты рецидивов рака и повышением летальности (Brittenden J. et al., 1996). Рассматривают четыре фактора риска [Snyder G., Greenberg S., 2010]:

- Манипуляции на опухоли во время операции приводят к попаданию раковых клеток в системную циркуляцию. При помощи полимеразной цепочечной реакции (ПЦР), способной определить раковые клетки в крови, установили, что их количество после операции существенно возрастает.
- Наличие первичной опухоли само по себе является фактором, ингибирующим последующий опухолевый ангиогенез. Удаление первичной опухоли устраняет этот защитный механизм.
- Локальное и системное высвобождение факторов роста (эндотелиальный фактор роста, трансформирующий β -фактор роста и др.) во время операции способствует как локальному, так и отдаленному опухолевому росту. Кроме того, на фоне перенесенного хирургического вмешательства снижается уровень

анти-ангиогенных факторов, таких как ангиостатин и эндостатин.

- Периоперационная иммуносупрессия, затрагивающая, прежде всего, клеточное звено иммунитета. Свою негативную роль здесь играют нейроэндокринный и воспалительный компоненты стресс-ответа, а также отрицательное влияние ряда препаратов, используемых при проведении анестезии и послеоперационной аналгезии.

Даже самая совершенная техника хирургического вмешательства в онкологии не предотвращает попадания раковых клеток в лимфатическую систему и кровоток. Значительный процент пациентов имеет микрометастазы уже во время операции [Denis M. et al., 1997]. Вероятность возникновения рецидива рака зависит от баланса между антиметастатической иммунной активностью и пролиферативной способностью опухолевых клеток, а также интенсивностью опухолевого ангиогенеза.

Говоря о вероятности появления метастазов рака после удаления первичной опухоли, многие авторы проводят аналогию с риском возникновения инфекции операционной раны [Exadactylos A. et al., 2006; Snyder G., Greenberg S. 2010]. Любая рана в той или иной степени подвергается бактериальной контаминации во время самого хирургического вмешательства. Приведет ли контаминация к клинически значимой инфекции – зависит от иммунного статуса пациента. Имеются достаточно веские основания для того, чтобы утверждать, что «критический период», определяющий вероятность развития инфекции, ограничен интраоперационным этапом и несколькими часами раннего послеоперационного периода. Различные мероприятия, осуществляемые в этот период (антибиотикопрофилактика, поддержание нормотермии, оксигенотерапия) модулируют риск инфекции.

Таким же образом, вероятность прогрессии от наличия в крови раковых клеток до образования метастазов в значительной степени зависит от состояния иммунной защиты организма в данный момент. Показано, что наличие в крови циркулирующих раковых клеток в течение первых 24 ч после операций по поводу опухолей толстого кишечника является прогностически неблагоприятным фактором в отношении риска рецидивов и выживаемости пациентов. В связи с этим ранний послеоперационный период надо рассматривать как «терапевтическое окно» для эрадикации циркулирующих опухолевых клеток

и микрометастазов [Yeager M., Rosenkranz K., 2010].

Ранний послеоперационный период является наиболее уязвимым в отношении потенциально го 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. Так, лапароскопия менее иммуносупрессивна, чем лапаротомия. Лапароскопические операции по поводу колоректального рака ассоциируются с большей выживаемостью пациентов, в сравнении с открытыми вмешательствами.

Как известно, все хирургические вмешательства (особенно обширные онкологические) сопровождаются манифестацией хирургического стресс-ответа, включающего эндокринно-метаболический и воспалительный (иммунный) компоненты. 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.

Роль эндокринно-метаболического компонента

Еще в начале XX в. было отмечено снижение активности фагоцитоза у студентов, страдающих легочными формами туберкулеза, в условиях стресса, связанного с экзаменационной сессией. Это было первой демонстрацией влияния стресса на иммунную систему. Периоперационное повышение биомаркеров стресса, прежде всего адреналина и норадреналина, считают ответственным за прогрессию рака [Thaker P., Sood A., 2008]. 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 [Sood A et al., 2006]. Катехоламины также играют роль в увеличении продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и оказывают влияние на миграцию различных видов раковых клеток [Lutgendorf S. et al., 2003]. Влияние на миграцию и ангиогенез катехоламины

оказывают опять-таки за счет стимуляции β_1 - и β_2 -рецепторов [Thaker P. et al., 2006].

Значение системного воспалительного ответа

Угнетение клеточного звена иммунитета после обширных вмешательств сохраняется на протяжении нескольких суток. Гуморальное звено иммунитета при этом остается практически интактным. Отмечается значимое снижение продукции цитокинов, играющих позитивную роль в клеточном иммунитете, в частности, ИЛ-2, интерферона- γ . Происходит снижение числа циркулирующих НКК, цитотоксичных Т-лимфоцитов, клеток Т-хелперов. Пик иммуносупрессии наблюдается на 3-и сут после операции [Coffey J. et al., 2004].

Цитокины, хемокины, простагландины и циклооксигеназы способствуют прогрессии рака за счет иммуносупрессии, формирования резистентности к апоптозу и активации ангиогенеза [Kundu J., Surh Y. 2008]. 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 в этот период [Goldfarb Y., Ben-Eliahu S., 2006].

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 [Sacerdote P. et al., 2000]. В экспериментальных условиях показано, что острая боль способствует прогрессии рака [Page G. et al., 2001]. Адекватное послеоперационное обезболивание ослабляет послеоперационное угнетение защитных противораковых механизмов, включающее снижение активности НКК.

Анестетики и анальгетики, оказывающие негативное влияние на периоперационный иммунный статус (табл. 1)

Внутривенные анестетики

Влияние внутривенных анестетиков изучали в экспериментах на животных, которым имплантировали опухолевые клетки, а затем подвергали

Таблица 1. Препараты, негативно влияющие на периоперационный иммунный статус

Препарат	Потенциальное влияние на противораковый иммунитет
Кетамин	В эксперименте снижает количество НКК и их активность
Тиопентал	В эксперименте снижает количество НКК и их активность
Мидазолам	Снижает плазменную концентрацию ИЛ-8. Это способствует иммуносупрессии, поскольку ИЛ-8 является фактором, активирующим хемотаксис и адгезию нейтрофилов, являющихся важными компонентами нормального иммунного ответа на хирургическую агрессию
Ингаляционные анестетики	В эксперименте угнетают стимуляцию интерфероном цитотоксического эффекта НКК. Снижают количество НКК у людей. Севофлюран <i>in vitro</i> снижает высвобождение фактора некроза опухоли НКК. Доказано ухудшение отдаленных результатов при операциях по поводу меланомы в условиях ингаляционной анестезии в сравнении с регионарной
Закись азота	В эксперименте способствует появлению и ускоряет образование метастазов опухолей легких и печени. Является самым мощным стимулятором формирования метастазов в печени среди всех исследованных анестезиологических препаратов
Морфин	В эксперименте угнетает клеточное звено иммунитета, в т. ч. активность НКК. Показано снижение активности НКК и в клинике
Фентанил	Снижает активность НКК в клинике
Агонисты α_2 -адренорецепторов (клонидин)	Усиливает клеточную пролиферацию и подавляет апоптоз, в эксперименте способствует прогрессии роста опухоли молочной железы

действию различных препаратов. Кетамин и тиопентал увеличивали количество опухолевых клеток, обнаруженных в легких животных при аутопсии, в 5,5 и 2 раза соответственно. Кетамин и тиопентал существенно снижали количество НКК в 1 мл циркулирующей крови и значительно подавляли их активность [Melamed R. et al., 2003]. 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.

По поводу мидазолама информация весьма ограничена. Известно, что он 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 нормально иммунного ответа на хирургическую агрессию [Galley H. et al., 1998].

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 [Weimann J., 2003].

Также в эксперименте была продемонстрирована способность изофлюрана и галотана препятствовать стимуляции интерфероном цитотоксического эффекта НКК [Markovic S. et al., 1993]. Севофлюран *in vitro* существенно снижал высвобождение цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) НКК и НКК-подобными клетками [Mitsuhata H. et al., 1995].

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 [Schlagenhauff B. et al., 2000].

Показано, что общая ингаляционная анестезия «в чистом виде» снижает количество

циркулирующих НКК при ортопедических операциях [Brand J. et al., 1997]. Кроме того, угнетается функция нейтрофилов, макрофагов, Т-клеток [Sessler D., 2007].

Опиоидные анальгетики

Опиоидные анальгетики 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 они (в особенности морфин) угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета.

Впрочем, здесь необходимо упомянуть негативную роль усиленной выработки эндогенных опиатов, обусловленной хирургическим вмешательством. Эндогенные опиаты наряду с экзогенными играют важную роль в прогрессии рака и вероятности образования метастазов. Хирургический стресс-ответ ассоциируется с повышенным выбросом эндорфина и энкефалина. Продемонстрирована прямая зависимость между плазменной концентрацией β -эндорфина и ростом меланомы [Lennon F. et al., 2012]. Эндоморфины-1 и -2 способны стимулировать ангиогенез, пролиферацию эндотелиальных клеток, их миграцию и адгезию. Эти эффекты подавляются налтрексоном.

Существует ряд доказательств того, что степень активности μ -опиатных рецепторов оказывает непосредственное влияние на раковую прогрессию. Во-первых, в образцах опухолевой ткани количество этих рецепторов возрастает 5-кратно. Во-вторых, имплантация раковых клеток экспериментальным животным с дезактивированными μ -опиатными рецепторами не приводит к образованию опухоли. Таким образом, μ -опиатные рецепторы могут сами по себе регулировать опухолевый рост и при отсутствии экзогенного поступления опиатов.

Метилналтрексон может быть использован в качестве адъюванта опиатов у пациентов с прогрессирующим онкологическими заболеваниями. Он не проникает через гемато-энцефалический барьер, а значит, сохраняется центральный анальгетический эффект опиоидных анальгетиков.

Опиоиды оказывают негативное влияние на активность НКК, продукцию иммуностимулирующих цитокинов, активность фагоцитов и продукцию антител. Морфин в дозозависимом режиме подавляет цитотоксический эффект НКК в эксперименте. Морфин подавляет продукцию

провоспалительных цитокинов моноцитами и угнетает транскрипцию ИЛ-2 в активированных Т-лимфоцитах. Установлено, что морфин, помимо всего прочего, является стимулятором опухолевого ангиогенеза и способствует прогрессии рака молочной железы [Gupta G., Massague J., 2006].

Мнение о негативном влиянии фентанила не столь однозначно. В одном из исследований была продемонстрирована способность фентанила активировать канцерогенез [Shavit Y. et al., 2004], хотя в других работах иммуносупрессивный эффект синтетических опиатов не был подтвержден.

Влияние опиоидных анальгетиков на иммунный статус исследовалось и в клинике [Veilin B. et al., 1996]. 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 НКК (\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 ИЛ-2.

Интересно отметить, что фентанил сам по себе способен даже стимулировать активность НКК [Yeager M. et al., 2002], 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 [Procorio M. et al., 2001].

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% [Smith T. et al., 2002]. Данный эффект, очевидно, обусловлен различием доз препаратов при указанных способах их применения.

Агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов

С 1980-х гг. клонидин, антигипертензивный препарат с седативными свойствами, используется в ряде стран в качестве адъюванта местных анестетиков при различных вариантах регионарной анестезии с целью пролонгации блока. В 2006 г. были впервые выявлены α -адренорецепторы в эпителиальных клетках молочной железы. В 2008 г. было опубликовано сообщение о значительной прогрессии роста опухоли молочной железы у мышей под воздействием клонидина [Bruzone A. et al., 2008]. В этом исследовании инкубация клеток опухоли молочной железы с клонидином (0,1 мкг/дл) и дексмететомидином (0,05 мг/кг/дл) приводила к их значительной пролиферации. В то же время воздействие $\alpha 2$ -адренорецепторного антагониста йохимбина (0,5 мг/кг/дл) полностью устраняло стимулирующее влияние агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов на опухолевый рост.

Клонидин усиливает клеточную пролиферацию и подавляет апоптоз.

Анестетики и анальгетики, оказывающие позитивное влияние на периоперационный иммунный статус (табл. 2).

Внутривенные анестетики

Пропофол, в отличие от тиопентала и кетамина, обладает определенным иммунопротективным

Таблица 2. Препараты позитивно влияющие на периоперационный иммунный статус

Препарат	Потенциальное влияние на противораковый иммунитет
Пропофол	Обладает иммунопротективным эффектом, снижает метастатический потенциал ряда раковых клеток, индуцирует процессы апоптоза, увеличивает синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10
Местные анестетики	Лидокаин подавляет активность рецепторов эндотелиального фактора роста и пролиферацию опухолевых клеток (in vitro). Ропивакаин подавляет рост раковых клеток (in vitro)
Трамадол	В эксперименте и в клинике стимулирует активность НКК, препятствует индуцированному хирургическим вмешательством метастазированию опухоли (экспериментальные данные)
НПВС и ингибиторы ЦОГ-2	В эксперименте показано негативное влияние на ангиогенез и опухолевый рост, индуцируют апоптоз, нивелируют негативное влияние морфина на иммунный статус
Блокаторы β -адренорецепторов	В эксперименте препятствуют опухолевому росту, обусловленному β -адренергической стимуляцией

эффектом, который реализуется различными путями. В определенной степени даже через угнетение активности ЦОГ-2 с последующим снижением синтеза ПГЕ₂ [Inada T. et al., 2009], а также за счет повышения противораковой иммунной защиты в целом [Kushida A. et al., 2007].

Клинически значимые концентрации пропорофолла (3–8 мкг/мл) снижают метастатический потенциал целого ряда раковых клеток [Mammoto T. et al., 2002]. В эксперименте длительная инфузия пропорофолла подавляла легочное метастазирование клеток остеосаркомы. Кроме того, пропорофол способен индуцировать процессы апоптоза [Tsuchiya M. et al., 2002].

У пациентов, перенесших открытую холецистэктомию в условиях анестезии пропорофолом 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 [Ke J. et al., 2008].

При операциях по поводу супратенториальных опухолей, анестезия с использованием пропорофолла в большей степени позволяла преодолеть негативное влияние стресс-ответа на иммунную функцию, в сравнении с анестезией на основе изофлюрана [Inada T. et al., 2004].

На основании вышеизложенных фактов существует мнение о предпочтительном использовании тотальной внутривенной анестезии на основе пропорофолла, а не ингаляционных анестетиков при анестезиологическом обеспечении онкологических операций [Gottschalk A. et al., 2010].

Местные анестетики

Лидокаин в клинически значимых концентрациях *in vitro* оказывает прямой угнетающий эффект на рецепторы эпидермального фактора роста, подавляя таким образом пролиферацию раковых клеток [Sakaguchi M. et al., 2006]. Кроме того, он снижает инвазивную способность раковых клеток [Mammoto T. et al., 2002].

Ропивакаин *in vitro* подавляет рост раковых клеток [Martinsson T., 1999]. Известны и другие работы, свидетельствующие о способности местных анестетиков оказывать антипролиферативный или цитотоксический эффект на клетки раковой опухоли.

Опиоидные анальгетики

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 [Gaspani L. et al., 2002].

В клинике различие между морфином и трамадалом было продемонстрировано у пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу карциномы [Sacerdote P. et al., 2000]. 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 и селективные ингибиторы ЦОГ-2

Известно, что опухолевые клетки секретируют простагландины, предполагают, что это является одним из факторов, препятствующих реализации естественных механизмов противоракового иммунитета [Wojtowicz-Praga S., 2003]. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано влияние неселективного НПВС индометацина на снижение частоты метастазирования, индуцируемого хирургическим вмешательством [Mitsuhata H. et al., 1995].

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 [Fagooghi M. et al., 2007]. В эксперименте доказаны противоположные и антиангиогенные свойства селективных ингибиторов ЦОГ-2 [Leahy K. et al., 2002].

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 [Jones M. et al., 1999; Roche-Nagle G. et al., 2004].

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 заболевания раком молочной железы [Harris R. et al., 2006].

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

Блокаторы β -адренорецепторов

В экспериментальных исследованиях было показано, что β -адренергическая активация стимулирует опухолевый рост, а назначение β -блокаторов устраняет этот эффект [Hasegawa H., Saiki I. et al., 2002]. Комбинация β -блокаторов и ингибиторов ЦОГ-2 повышает сниженный иммунный статус и снижает риск метастазирования после операций у экспериментальных животных [Benish M. et al., 2008].

Значение регионарной анестезии и аналгезии

В настоящее время регионарная анестезия/анальгезия считается необходимым компонентом анестезии и методом выбора послеоперационного обезболивания при онкологических операциях, в т. ч. и в российских клиниках [Горобец Е. С., Горяев Р. В., 2007; Любошевский П. А., Забузов А. В., 2011; Марченков Ю. В. и др., 2011].

Регионарная анестезия/анальгезия модулирует хирургический стресс-ответ самим фактом блокады потока афферентных стимулов из поврежденных тканей, т. е. предотвращением достижения ими спинальных и супраспинальных структур.

Основным обоснованием защитного эффекта регионарной аналгезии в отношении рецидивов рака является ее способность снижать периоперационный выброс субстанций, стимулирующих опухолевый рост [Page G. et al., 2001].

Регионарная аналгезия уменьшает выброс эндогенных опиатов [Chae B. et al., 1998]. Модуляция симпатической активности за счет эпидуральной блокады играет важную роль, корректируя распределение лимфоцитов и активность НКК [Gottschalk A. et al., 2010].

Сочетанная анестезия (общая + регионарная) характеризуется снижением доз ингаляционных анестетиков и опиоидных анальгетиков, что уменьшает иммуносупрессию и особенно ценно в онкологической хирургии.

Известны результаты двух крупных ретроспективных анализов влияния регионарной анестезии/анальгезии на отдаленные результаты онкологических вмешательств. В одном из них продемонстрировано 57%-ное снижение частоты рецидивов рака у пациентов, которым проводилась эпидуральная аналгезия после открытой радикальной простатэктомии, в сравнении с пациентами, которые обезболивались системным введением опиоидных анальгетиков [Biki B. et al., 2008]. Период наблюдения в данном исследовании составлял от 2,8 до 12,8 года.

В другой работе было выявлено 4-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 пациентками, которые были оперированы в условиях «чистой» общей анестезии, а послеоперационная аналгезия осуществлялась системным введением морфина [Exadactylos A. et al., 2006]. Средний период наблюдения составил 32 мес.

В другой работе было показано, что при операциях по поводу рака молочной железы сочетание общей анестезии пропופолом с паравертебральной блокадой, пролонгированной на послеоперационный период, приводит к снижению плазменной концентрации канцерогенных цитокинов (ИЛ-1 β), а также матричных металлопротеиназ MMP-3 и MMP-9 [Deegan S. et al., 2009]. Эти протеазы сейчас считают ключевыми регуляторами неопластических процессов, которые влияют на дифференцировку, пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, кроме того, они играют важнейшую роль в процессе

микроваскуляризации опухоли. Одновременно на фоне данной методики анестезии повышалось содержание в плазме антиканцерогенного интерлейкина-10 в сравнении с пациентами, оперированными в условиях общей анестезии севофлюраном.

Одно из недавних исследований влияния метода анестезии на риск рецидивирования злокачественных новообразований было выполнено у пациентов, которым проводилась радикальная простатэктомия по поводу рака предстательной железы (Tsui B. et al., 2010). Биохимические маркеры, свидетельствующие о наличии рецидива опухоли (простат-специфический антиген), были выявлены у 11 из 49 пациентов, оперированных в условиях сочетанной анестезии (общая + эпидуральная), и у 17 из 50 оперированных в условиях «чистой» общей анестезии. В то же время не было отмечено различий между группами по выживаемости на протяжении 4,5 лет наблюдения. Возможно, это обусловлено малым количеством включенных в исследование пациентов.

Ретроспективное исследование, включившее 655 пациентов двух 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 [Gupta A. et al., 2011].

Известны результаты нескольких исследований, оценивавших влияние метода обезболивания на выживаемость пациентов с колоректальным раком. И эти результаты имеют неоднородный характер. Рандомизированное контролируемое исследование, включившее 177 пациентов, перенесших резекции толстого кишечника, выявило улучшение отдаленных результатов у пациентов, оперированных в условиях сочетанной анестезии (общая + эпидуральная) и не имевших исходно метастазов [Christopherson R. et al., 2008]. В группе, пациенты которой были оперированы исключительно в условиях общей анестезии, риск смерти в течение ближайших 1,5 лет после операции был выше в 4,65 раза.

В другом исследовании ЭА не оказывала достоверного влияния на частоту рецидивов колоректального рака (13% в группе ЭА и 16% в группе сравнения), хотя была отмечена определенная положительная тенденция у пациентов старше

64 лет [Gottschalk A. et al., 2010]. Возможно, это связано с преобладанием менее агрессивных форм рака у пациентов старшей возрастной категории.

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/анальгезии 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 мононуклеаров (Т-хелперов), при этом добавление спинальной анестезии в качестве компонента значительно ослабляет это негативное влияние [Wada H. et al., 2007]. 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% [Bar-Yosef S. et al., 2001].

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 анальгезия (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) послеоперационная регионарная анальгезия снижает

потребность в опиоидных анальгетиках, обладающих иммуносупрессивным действием.

В настоящее время начат ряд проспективных рандомизированных исследований влияния регионарной анестезии/анальгезии на частоту рецидивирования злокачественных новообразований (NCT00684229, NCT00418457, NCT01179308). Однако с учетом длительности наблюдения отдаленных результатов, ближайшие данные могут быть получены не ранее, чем через 5 лет.

Влияние гемотрансфузии

Периоперационная гемотрансфузия ассоциируется с повышением риска рецидивов рака [Weber R. et al., 2008]. Аллогенная кровь оказывает иммуносупрессивный эффект (т. н. «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 [Chen G. et al., 2007]. 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 сут после операции вышеуказанные показатели возвращались к норме, а в группе аллогенной крови сохранялась иммуносупрессия.

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

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 [Ben-Eliahu S. et al., 1999].

У пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости, интраоперационное снижение t тела до $35,5$ °С усиливало иммуносупрессивный эффект хирургического вмешательства [Beilin B. et al., 1998]. 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. Основа их негативного влияния – иммуносупрессия, в первую очередь угнетение клеточного звена иммунитета. Несмотря 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 (иммуноконсервирующий, а порой и иммуностимулирующий эффект) играют пропофол, 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. Т. 1, № 1. С. 42–51.
2. Любошевский П. А., Забусов А. В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях // Общая реаниматология. 2011. № 2. С. 31–34.
3. Марченков Ю. В., Рябчиков М. М., Шульгин М. А. Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями легких // Общая реаниматология. 2011. № 3. С. 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., Shakhbar 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 psycho-neuroimmunology // Brain Behav. Immun. 2003; 17 (Suppl.): 27–36.
10. Benish M., Bartal I., Golgfarb 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. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Coffey J., Wang J., Smith M. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost // Lancet Oncol. 2004; 4: 760–768.
18. 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.
19. Denis M., Lipart C., Leborgne J. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients // Int. J. Cancer. 1997; 74: 540–544.
20. Exadactylos A., Buggy D., Moriarty D. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? // Anesthesiology. 2006; 105: 660–664.
21. 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.
22. Galley H., Dobbels A., Webster N. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leucocytes // Anesth. Analg. 1998; 86: 1289–1293.
23. Gaspani L., Bianchi M., Limiroli 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.
24. 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.
25. Gottschalk A., Sharma S., Ford J. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery // Anesth. Analg. 2010; 110: 1636–1643.
26. Gottschalk A., Ford J., Regelin C. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery // Anesthesiology. 2010; 113: 27–34.
27. Gupta G., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // Cell. 2006; 127: 679–695.
28. 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.
29. 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.
30. Hasegawa H., Saiki I. Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice // Jpn. J. Cancer Res. 2002; 93: 729–735.
31. Inada T., Ymanoichi Y., Jomura S. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery // Anaesthesia. 2004; 59: 954–959.
32. Inada T., Kubo K., Kambara T. Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells // Can. J. Anaesth. 2009; 56: 222–229.
33. 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.
34. 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. Int. Care. 2008; 36: 74–78.
35. Kundu J., Surh Y. Inflammation: gearing the journey to cancer // Mutat Res. 2008; 659: 15–30.

36. *Kushida A., Inada T., Shingu K.* Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2007; 29: 477–486.
37. *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.
38. *Lennon F., Moss J., Singleton P.* The μ -opioid receptor in cancer progression. Is there a direct effect? // *Anesthesiology.* 2012; 116: 940–945.
39. *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.
40. *Mammoto T., Mukai M., Mammoto A.* Intravenous anesthetic propofol inhibits invasion of cancer cells // *Cancer Lett.* 2002; 184: 165–170.
41. *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.
42. *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.
43. *Martinsson T.* Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 660–664.
44. *Melamed R., Bar-Yosef S., Shakhar 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.
45. *Melamed R., Rosenne E., Shakhar 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.
46. *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.
47. *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.
48. *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.
49. *Roche-Nagle G., Connolly E., Eng M.* Antimetastatic activity of a cyclooxygenase-2 inhibitor // *Br. J. Cancer.* 2004; 91: 359–365.
50. *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.
51. *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.
52. *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.
53. *Sessler D.* Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis // *Eur. J. Cancer Prev.* 2007; 17: 269–272.
54. *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.
55. *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.
56. *Snyder G., Greenberg S.* Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence // *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 106–115.
57. *Sood A., Bhatti R., Kamat A.* Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells // *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 369–375.
58. *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.
59. *Thaker P., Sood A.* Neuroendocrine influences on cancer biology // *Semin. Cancer Biol.* 2008; 18: 164–170.
60. *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.
61. *Tsui B., Rashiq S., Schopflocher D.* Epidural anesthesia and cancer recurrence after radical prostatectomy // *Can. J. Anaesth.* 2010; 57: 107–112.
62. *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.
63. *Weber R., Jabbour N., Martin R.* Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 34–45.
64. *Weimann J.* Toxicity of nitrous oxide // *Best Pract. Res.* 2003; 17: 47–61.
65. *Wojtowicz-Praga S.* Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors // *Invest. New Drugs.* 2003; 21: 21–32.
66. *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.