

Г. В. Илюкевич<sup>1</sup>, Л. Р. Колошко<sup>2</sup>, А. Е. Гончаров<sup>3</sup>, И. В. Пермяков<sup>2</sup>

## РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ И ИММУННЫЙ КОМПОНЕНТ СТРЕСС-ОТВЕТА В ОНКОХИРУРГИИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>,  
УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»<sup>2</sup>,  
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии  
и микробиологии<sup>3</sup>

---

*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. Ilyukovich, 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 В<sub>4</sub>, простагландин Е<sub>2</sub>. 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<sub>q</sub>, 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 центрально-нейроаксиальным блокадам. 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 $\beta$ ), 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 противоопухолевую 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  $\chi$ -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 not 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.