

Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований)

В. В. Лихванцев^{1,2}, Дж. Ландони^{3,4}, В. В. Субботин¹, К. К. Каданцева^{1,5}, Л. А. Жукова⁵, М. Я. Ядгаров^{1*}, А. Белетти³, А. А. Новиков⁵, Л. Б. Берикашвили¹, А. Н. Кузовлев¹

¹ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия, 111991, г. Москва, 2-я Трубецкая ул. д. 8

³ Отдел анестезиологии и интенсивной терапии, Научный институт Сан-Рафаэле, Италия, 20132, г. Милан, Виа Олгиттина, д. 60

⁴ Университет Вита-Салюте Сан-Рафаэле, Италия, 20132, г. Милан, Виа Олгиттина д. 58

⁵ Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

Для цитирования: В. В. Лихванцев, Дж. Ландони, В. В. Субботин, К. К. Каданцева, Л. А. Жукова, М. Я. Ядгаров, А. Белетти, А. А. Новиков, Л. Б. Берикашвили, А. Н. Кузовлев. Влияние выбора метода анестезии на иммунный ответ пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы (мета-анализ сравнительных клинических исследований). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 20–28. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-20-28> [На русск. и англ.]

Резюме

Последние данные свидетельствуют о том, что ингаляционная анестезия (ИА) связана с более высокой летальностью от рака по сравнению с тотальной внутривенной анестезией (ТВА), возможно, из-за модуляции иммунного ответа.

Цель. В связи с появлением данных о возможном влиянии выбора метода анестезии на иммунный статус и, как следствие, развитие рецидивов злокачественных новообразований, целью настоящего исследования стало определение влияния выбора метода анестезии на некоторые параметры иммунитета пациенток.

Методы. Провели мета-анализ клинических исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane и направленных на оценку влияния анестезии на послеоперационный иммунный статус больных, перенесших операцию по поводу рака молочной железы (РМЖ). Включили пять рандомизированных и три обсервационных исследования (всего с участием 637 пациенток, из них 320 (50,2%) в группе ТВА). Извлекли данные о содержании лейкоцитов, матриксных металлопротеиназ (ММП)-9 и -3, интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10 и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ).

Результаты. Пациентки с операцией по поводу РМЖ, перенесшие ТВА, имели значительно более низкое содержание лейкоцитов (стандартизованная разница средних (SMD)=-0,32; 95% доверительный интервал (ДИ): -0,58 — -0,06; $I^2=58%$, $P=0,020$) и ММП-9 (SMD=-0,35; 95% ДИ: -0,67 — -0,03; $p=0,030$; $I^2=0%$) в послеоперационном периоде по сравнению с больными, получавшими ИА. Концентрации ММП-3, ИЛ-6, ИЛ-10 и НЛИ статистически значимо не отличались в двух группах.

Заключение. У пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ в условиях ТВА, обнаружили более низкое содержание лейкоцитов крови и фермента, участвующего в ремоделировании структур внеклеточного матрикса — ММП-9 по сравнению с пациентками, оперированными в условиях ИА, что может свидетельствовать о возможном влиянии выбора метода анестезии на иммунитет пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: анестезия; рак молочной железы; хирургия; иммуномодуляция; ингаляционные анестетики; внутривенная анестезия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of Anesthesia Method on Immune Response in Patients Undergoing Radical Surgery for Breast Cancer (a Meta-Analysis of Comparative Clinical Studies)

Valery V. Likhvantsev^{1,2}, Giovanni Landoni^{3,4}, Valery V. Subbotin¹, Kristina K. Kadantseva^{1,5}, Ludmila A. Zhukova⁵, Mikhail Ya. Yadgarov^{1*}, Alessandro Beletti³, Alexander A. Novikov⁵, Levan B. Berikashvili¹, Artem N. Kuzovlev¹

Адрес для корреспонденции:

Михаил Яковлевич Ядгаров
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

Correspondence to:

Mikhail Ya. Yadgarov
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

³ Department of Anesthesia and Intensive Care, IRCCS San Raffaele Scientific Institute,
60 Via Olgettina, 20132 Milan, Italy

⁴ Vita-Salute San Raffaele University,
58 Via Olgettina, 12132 Milan, Italy

⁵ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,
86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

Summary

Introduction and aim. Recent evidence suggests that inhalation anesthesia (IA) is associated with higher cancer mortality than total intravenous anesthesia (TIVA), possibly due to a modulation of the immune response.

The aim of this study was to determine the impact of anesthesia techniques on selected parameters of patient immunity considering the evidence of relationship between the anesthesia methods and immune status and, consequently, the incidence of cancer recurrence.

Methods. We performed a meta-analysis of clinical studies published in PubMed, Google Scholar, and Cochrane databases, aimed at assessing the impact of anesthesia on the postoperative immune status of patients undergoing breast cancer (BC) surgery. Five randomized and three observational studies were included (a total of 637 patients, of which 320 (50.2%) in the TIVA group). Data on leukocyte counts, matrix metalloproteinases (MMP) 9 and 3, interleukins (IL) 6 and 10 levels, and neutrophil-lymphocyte index (NLI) values were retrieved.

Results. Patients after breast cancer surgery who underwent TIVA had significantly lower white blood cell counts (standardized mean difference (SMD)=-0.32; 95% CI: -0.58 to -0.06; $I^2=58\%$, $P=0.020$) and MMP-9 (SMD=-0.35; 95% CI: -0.67 to -0.03; $P=0.030$; $I^2=0\%$) in the postoperative period compared with patients receiving IA. No significant differences in the levels of MMP-3, IL-6, IL-10, and NLI values were found between the two groups.

Conclusion. The patients who underwent breast cancer surgery under TIVA had lower blood leukocyte counts and levels of MMP-9, which is involved in the remodeling of extracellular matrix, compared with those operated on under IA, suggesting that the anesthesia method may have an impact on the immunity of breast cancer patients.

Keywords: *anesthesia; breast cancer; surgery; immunomodulation; inhaled anesthesia; intravenous anesthesia*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Современная онкология предполагает мультидисциплинарный подход к выбору метода лечения: в зависимости от вида опухоли и индивидуальных особенностей пациента может использоваться химио- и (или) лучевая терапия, иммуномодулирующие препараты и (или) элементы генной инженерии, а также биологически активные вещества, модулирующие клеточный цикл (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа) [1, 2]. Радикальная операция по-прежнему является самым эффективным и наиболее широко используемым методом лечения солидных опухолей: она показана как минимум 80% вновь выявленных онкологических больных [3]. И тенденция последних лет указывает на высокую вероятность роста обсуждаемого показателя, по крайней мере, в обозримом будущем [3]. Так, например, потребность в хирургическом лечении рака молочной железы (РМЖ) в мире увеличится с 3,022,883 операций в 2015 году до 3,810,168 операций в 2030 году [3].

Большинство хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей выполнялись и выполняются в условиях общей ане-

стезии, а большинство исследований в области интраоперационной защиты ограничивались изучением особенностей проведения анестезии при различных типах оперативных вмешательств. Однако сегодня появляются новые данные, свидетельствующие о том, что использование ингаляционной анестезии (ИА) может быть связано с большим количеством неблагоприятных исходов в отдаленные сроки после радикальных операций, что, в свою очередь, объясняется якобы более высокой частотой рецидивов опухоли [4]. Ответственными за инициацию описанного процесса считают галогенсодержащие анестетики, которым приписывают влияние на апоптоз, системный воспалительный ответ и иммуносупрессию [5–8]. Таким образом, иммунитет, по-видимому, является основным звеном на пути реализации возможного негативного влияния анестезии на показатели послеоперационной выживаемости у онкологических больных. Данная стройная гипотеза, однако, пока недостаточно подтверждена результатами исследований, которые могли бы быть признаны убедительными в рамках доказательной медицины [9]. Возможно, один из существенных недостатков предыдущих

мета-анализов заключался в попытке объединить в одном исследовании слишком гетерогенные группы пациенток (разные стадии рака; существенные различия по объему и зоне операции и, конечно же, различный уровень базовой летальности).

В этой связи цель настоящего систематического обзора заключалась в определении влияния выбора метода анестезии (ТВА vs. ИА) на сывороточную концентрацию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ у пациенток, оперированных по поводу РМЖ.

Материал и методы

Данный мета-анализ соответствует рекомендациям «Руководства по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и мета-анализов» (PRISMA) [10–13] и зарегистрирован в системе PROSPERO (CRD42021255272).

Стратегия поиска и отбора исследований. Двумя независимыми исследователями (МЯ и КК) был произведен поиск статей, опубликованных за последние 10 лет в базах данных PubMed, Cochrane и Google Scholar. В мета-анализ включали опубликованные в рецензируемых журналах рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные когортные исследования, в которых сравнивалось влияние ИА и ТВА на иммунитет больных РМЖ. Исключили экспериментальные исследования на животных, исследования с недостаточной информацией для выполнения мета-анализа (например, отсутствие абсолютных значений количественных параметров). После удаления дубликатов, двумя рецензентами были выбраны публикации, подходящие для анализа полнотекстового варианта для решения вопроса о включении/не включении в соответствии с заранее заданными критериями. Окончательное решение принималось консенсусом, при возникновении расхождений — Главным исследователем. Поиск проводили в форме запросов по следующим ключевым словам: [anesthesia breast cancer / total intravenous anesthesia versus volatile anesthetics breast cancer / TIVA inhalation anesthesia breast cancer / breast cancer propofol / neutrophil-lymphocyte ratio breast cancer anesthesia / anesthesia immune cell / anesthesia immune response]. Дополнительно использовали рассмотрение литературных источников в анализируемых статьях.

Блок-схему отбора статей представили на рис. 1. Из 1861 публикации, первоначально идентифици-



Рис. 1. Схема включения исследований в мета-анализ.

рованной в базах данных, только пять рандомизированных и три нерандомизированных исследования отвечали критериям включения/исключения (637 пациенток: 320 в группе ТВА и 317 в группе ИА) и были подвергнуты анализу.

Сбор данных. Из каждого исследования извлекли следующие данные: дизайн, метод анестезии (ИА или ТВА), количественные параметры иммунных маркеров (определенные авторами каждого исходного исследования).

Статистический анализ. Данные проанализировали с использованием Кокрановского инструмента «RevMan, version 5.3, The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration».

Для случая представления авторами данных в виде медианы (межквартильный размах) или среднее (доверительный интервал) применяли рекомендованные методы преобразования в виде «среднее значение ± стандартное отклонение» [14, 15]. Оценку гетерогенности исследований проводили с использованием коэффициента неоднородности I^2 и Кокрановского коэффициента Q . Непрерывные данные сравнивали с использованием стандартизированной разницы средних (SMD) и ее 95% доверительного интервала (ДИ). Для обобщенной оценки величины стандартизированной разницы в средних значениях использовали две модели: фиксированную модель и модель случайных эффектов [16]. Модель случайных эффектов использовали в случае умеренной и высокой гетерогенности (определяется как $I^2 > 60\%$).

Первичной конечной точкой исследования выбрали нейтрофильно-лимфоцитарный индекс НЛИ в первые сутки послеоперационного периода.

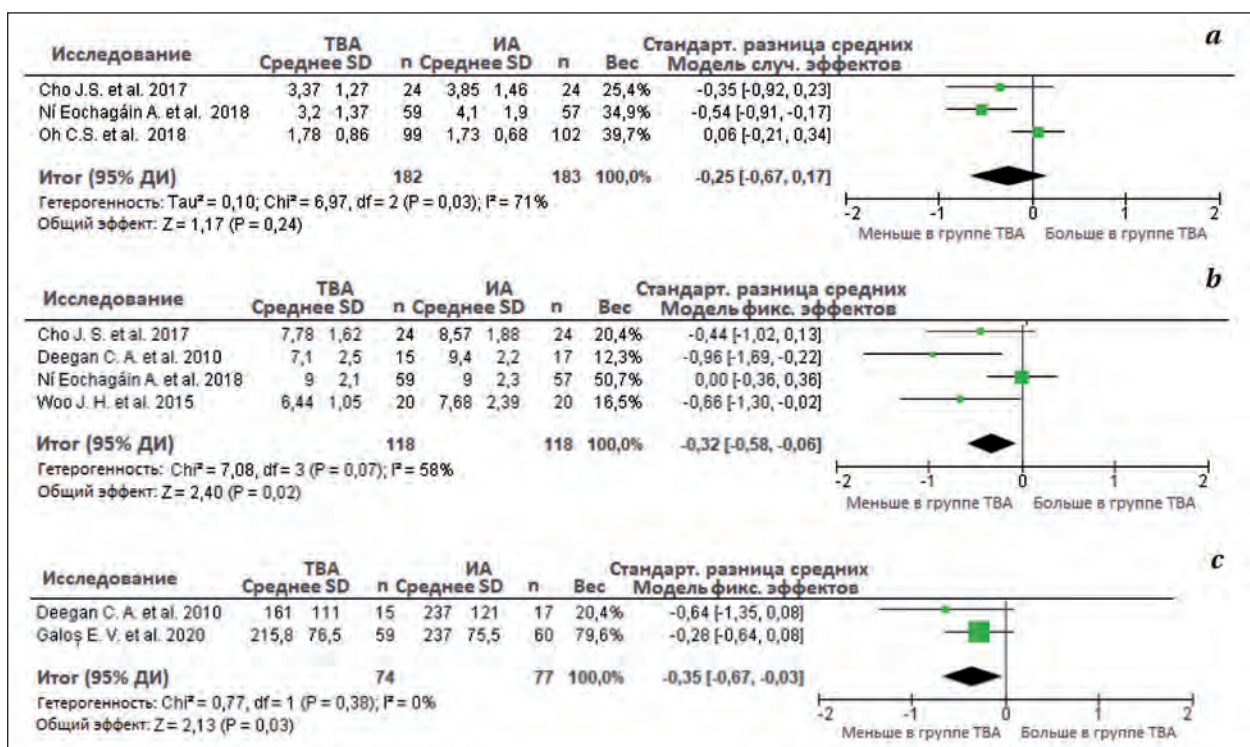


Рис. 2. Диаграмма «forest-plot», мета-анализ нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (а), содержания лейкоцитов (б) и ММП-9 (в) в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы с ингаляционной анестезией (ИА) и тотальной внутривенной анестезией (ТВА).

Примечание. Графики отображают исследование, среднее и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, стандартизованную разницу средних (SMD), ее 95% доверительный интервал (95% ДИ) и расчетные параметры оценки гетерогенности и общего эффекта (значение *p*). Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой SMD для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия — его 95% ДИ. Ромб — это объединенный SMD для всех исследований, его горизонталь отражает 95% ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и величины эффекта.

Вторичными конечными точками являлись уровень лейкоцитов, ИЛ-6, ИЛ-10, ММП-3, ММП-9 в вышеуказанные сроки.

Оценка риска систематической ошибки. Для оценки риска систематической ошибки использовали соответствующие Кокрановские инструменты для рандомизированных (RoB 2) [17] и нерандомизированных исследований (ROBINS-I) [18]. Статьи, включенные в мета-анализ, были независимо оценены на предмет риска систематической ошибки двумя рецензентами (КК и МЯ) и рецензировались третьим (ЛБ). Для оценки риска систематической ошибки публикации использовали два статистических теста: тест Эггера [19] и тест Бегга (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [20]. Воронкообразные графики (funnel-plot) использовали для визуальной оценки систематической ошибки публикации [21].

Результаты

Характеристики исследования. Характеристики исследований, включенных в настоящую работу, представили в таблице.

Анализ данных. В отношении первичной конечной точки статистически значимых межгрупповых различий не обнаружили (рис. 2, а): среднее значение НЛИ в группе ТВА составило

2,45±1,32 против 2,74±1,72 в группе ИА (SMD=-0,25; 95% ДИ: -0,65-0,17; *p*=0,240, I²=71%; включили три исследования).

На рис. 2, б представили forest-plot 4 исследований, которые сравнивали содержание лейкоцитов в послеоперационном периоде у пациенток в группах ТВА и ИА. Пациентки в группе ТВА имели статистически значимо более низкое содержание лейкоцитов в сравнении с пациентками, которые получали ингаляционные анестетики (среднее количество лейкоцитов в группе ТВА=8,08±2,16×10³/мл против 8,75±2,26×10³/мл в группе ИА, SMD=-0,32; 95% ДИ: -0,58- -0,06; *p*=0,020; I²=58%) (рис. 2, б). Визуальный осмотр воронкообразного графика (дополнительный рис. 1), а также тесты Эггера (*p*=0,005) и Бегга (*p*=0,042) свидетельствуют о наличии публикационного смещения (publication bias).

В двух исследованиях оценивались послеоперационные концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Пациентки, получавшие тотальную внутривенную анестезию, имели статистически значимо более низкую концентрацию ММП-9 в послеоперационном периоде по сравнению с пациентками группы ИА (среднее значение ММП-9 в группе ТВА=204,7±86,6 нг/мл

против 237,0±84,8 нг/мл в группе ИА; SMD=-0,35; 95% ДИ: -0,67-0,03; p=0,030; I²=0%) (рис. 2, с).

Статистически значимых различий в сывороточных концентрациях цитокинов и ММП-3 не обнаружили:

- ИЛ-6 (среднее значение ИЛ-6 в группе ТВА — 215,8±170,5 пг/мл против 232,8±148,4 пг/мл в группе ИА; SMD=-0,34; 95% ДИ: -0,82-0,33; p=0,404; I²=77%; включили четыре исследования) (дополнительный рис. 2, а),

- ИЛ-10 (среднее значение ИЛ-10 в группе ТВА — 789,9±714,7 пг/мл против 723,4±470,0 пг/мл в группе ИА; SMD=0,16; 95% ДИ: -0,08-0,40; p=0,190; I²=10%; включили три исследования) (дополнительный рис. 2, б) и

- ММП-3 (среднее значение ММП-3 в группе ТВА=341,4±697,1 нг/мл против 507,3±1120,4 нг/мл в группе ИА; SMD=-0,10; 95% ДИ: -0,99-0,80; p=0,830; I²=80%; включили два исследования) (дополнительный рис. 2, с).

Риск систематической ошибки. Результаты анализа риска систематической ошибки представили на дополнительном рис. 3.

В целом, два рандомизированных контролируемых исследования имели низкий риск систематической ошибки, в то время как все наблюдательные исследования характеризовались наличием критического риска возникновения подобной ошибки.

Обсуждение

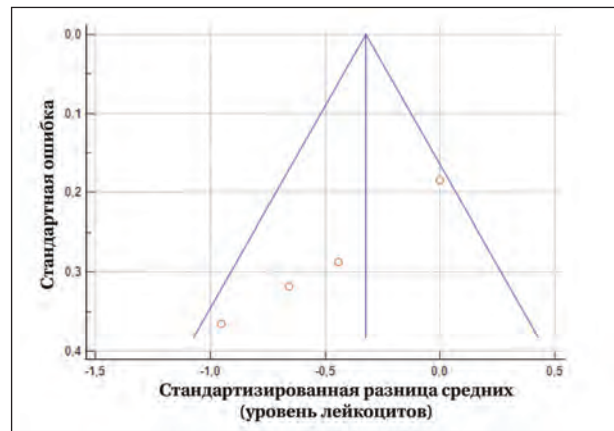
В ходе проведения настоящего исследования не удалось обнару-

Характеристики включенных исследований (данные представлены в исходном виде).

Исследование и размер выборки (n)	Дизайн	Лейкоциты, 10 ⁹ /мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ММП-3, нг/мл	ММП-9, нг/мл	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
Kim R. et al. 2017, TBA n=21 ИА n=16	Перспективное нерандомизированное [22]	—	Медиана и квартили TBA: 4,1 [3,2; 8,7] ИА: 15,4 [9,6; 23,9]	—	—	—	—
Deegan C. A. et al. 2010, TBA n=15 ИА n=17	Рандомизированное [23]	Среднее и 95% доверительный интервал TBA: 7,1 (6,2-8,0) ИА: 9,4 (8,6-10,2)	Медиана и квартили TBA: 9,3 [5,5; 19,8] ИА: 8,3 [4,4; 11,1]	Медиана и квартили TBA: 2358 [1652; 3245] ИА: 1528 [1406; 2344]	Медиана и квартили TBA: 1693 [1361; 1918] ИА: 264 [148; 298]	—	—
Cho J. S. et al. 2017, TBA n=24 ИА n=24	Рандомизированное [24]	Среднее±стандартное отклонение TBA: 7,78 ± 1,62 ИА: 8,57 ± 1,88	—	—	—	—	Среднее ± стандартное отклонение TBA: 3,37±1,27 ИА: 3,85±1,46
Ní Eochagáin A. et al. 2018, TBA n=59 ИА n=57	Рандомизированное [25]	Медиана и квартили TBA: 9,0 (IQR=2,8) ИА: 9,0 (IQR=3,1)	—	—	—	—	Медиана и квартили TBA: 3,0 [2,4; 4,2] ИА: 4 [2,9; 5,4]
Oh C. S. et al. 2018, TBA n=99 ИА n=102	Рандомизированное [26]	—	Медиана и квартили TBA: 330 [230; 400] ИА: 340 [290; 370]	Медиана и квартили TBA: 610 [500; 730] ИА: 610 [530; 670]	—	—	Медиана и квартили TBA: 1,62 [1,29; 2,43] ИА: 1,68 [1,3; 2,21]
Lim J. A. et al. 2018, TBA n=23 ИА n=21	Рандомизированное [27]	—	Медиана и квартили TBA: 90 [90; 100] ИА: 90 [90; 100]	Медиана и квартили TBA: 470 [430; 570] ИА: 470 [440; 500]	—	—	—
Woo J. H. et al. 2015, TBA n=20 ИА n=20	Перспективное случай-контроль [28]	Медиана и квартили TBA: 6,92 [5,54; 6,86] ИА: 7,62 [6,22; 9,21]	—	—	—	—	—
Galos̆ E. V. et al. 2020, TBA n=59 ИА n=60	Рандомизированное [29]	—	—	—	—	—	Среднее ± стандартное отклонение TBA: 215,8±76,5 ИА: 237,0±75,5

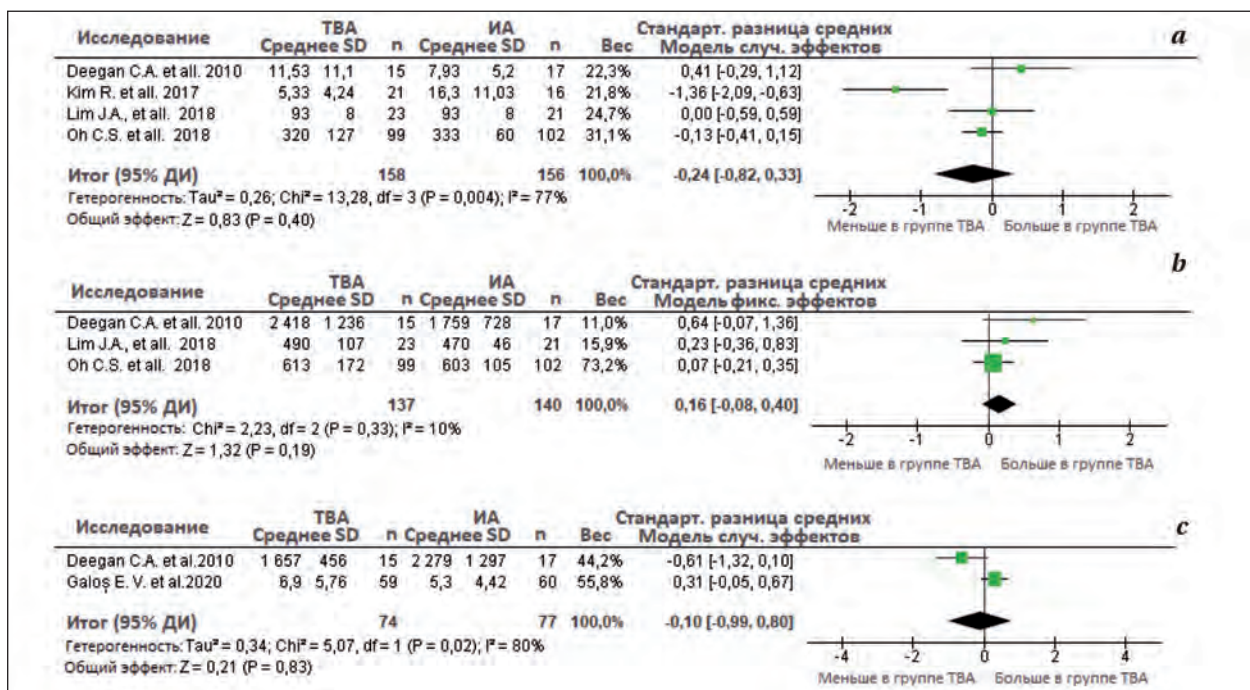
жить различий в уровнях НЛИ в послеоперационном периоде в сравниваемых группах. Учитывая высокий риск систематической ошибки в исходных обсервационных исследованиях, отсутствие статистической разницы по первичной конечной точке может трактоваться как сомнительный результат — мы не в состоянии ни подтвердить, ни опровергнуть влияние ингаляционной анестезии на иммунный статус пациенток, перенесших радикальную операцию по поводу рака молочной железы. Данная ситуация очень напоминает положение, сложившееся вокруг изучения влияния ингаляционной анестезии на иммунный статус и летальность у раковых больных, в целом: часть исследователей подобное влияние подтверждает [30, 31], другая часть — не находит [9, 32]. А результаты мета-анализа не дают окончательного ответа [33, 34]. Возможно, стоит подождать результатов крупных МРКИ, которые в настоящий момент проводятся (NCT01975064, NCT04316013) и даже близки к завершению.

Обнаруженная межгрупповая разница в количестве лейкоцитов вряд ли может трактоваться в пользу того или иного метода анестезии, т. к. данный показатель и в группе ТВА, и в группе ИА практически не превышает рефе-



Дополнительный рис. 1. Диаграмма «funnel-plot»: риск систематической ошибки публикации для исследований, оценивающих послеоперационное количество лейкоцитов.

Примечание. На графике отображаются результаты исследований (ось X) и точность (ось Y). На приведенном рисунке результаты представляют собой стандартизованную разницу средних (SMD), а точность — это стандартная ошибка SMD. Каждая точка графика представляет собой отдельное исследование. Также отображены две линии с каждой стороны, которые представляют собой 95% доверительные интервалы. Средняя сплошная линия указывает на общий эффект мета-анализа. Идеальный воронкообразный график — это график, на котором включенные исследования разбросаны по обе стороны от общей линии эффекта симметричным образом. На представленном рисунке отмечается асимметрия в левую сторону, что указывает на присутствие систематической ошибки публикации (publication bias).



Дополнительный рис. 2. Диаграмма «forest-plot», мета-анализ сывороточных концентраций ИЛ-6 (a) и ИЛ-10 (b), содержания ММП-3 в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы с ингаляционной анестезией (ИА) и тотальной внутривенной анестезией (ТВА).

Примечание. Графики отображают исследование, среднее и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, стандартизованную разницу средних (SMD), ее 95% доверительный интервал (95% ДИ) и расчетные параметры оценки гетерогенности и общего эффекта (значение p). Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой SMD для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия — его 95% ДИ. Ромб — это объединенный SMD для всех исследований, его горизонталь отражает 95% ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и величины эффекта.

ренсных значений. Данное наблюдение только подтверждает гипотезу, высказанную в предыдущем абзаце.

Вместе с тем, у пациенток с РМЖ, перенесших операцию в условиях ИА, наблюдались более высокие послеоперационные ММП-9. В экспериментальном исследовании Leifler et al. [35] было показано, что ММП-9 участвует в регуляции противоопухолевого врожденного иммунного ответа, влияя, таким образом, на метастатическую активность злокачественных новообразований. Несомненная значимость уровня экспрессии ММП-9 как прогностического маркера выживания при РМЖ была подтверждена и в большом мета-анализе, включающем 15 исследований (с 2001 по 2012 гг.) с 2344 участниками. Цитируемый мета-анализ показал, что положительная экспрессия ММП-9 связана с более низкой общей выживаемостью (скорректированное отношение рисков (hazard ratio, HR): 1,70, 95% ДИ: 1,41–2,04) и безрецидивной выживаемостью (скорректированный HR: 1,54, 95% ДИ: 1,17–2,01) у больных РМЖ [36]. Позже Ren et al. провели мета-анализ 28 исследований с участием 4944 пациенток (включая 9 исследований ММП-9, N=1044), подтвердивший негативное влияние повышенной экспрессии ММП-9 на общую выживаемость (относительный риск (OR)=1,694, 95% ДИ: 1,347–2,129, $p < 0,001$; HR=1,611, 95% ДИ: 1,419–1,830, $p < 0,001$) [37].

Таким образом, наблюдаемые в настоящем исследовании различия уровней ММП-9 в сравниваемых группах не позволяют сбросить со счетов возможное влияние ИА на иммунный статус пациенток с РМЖ и подтверждают слабую изученность обсуждаемой проблемы.

Мы не фиксировали влияния сравниваемых методов анестезии на уровни ИЛ-6, ИЛ-10 и ММП-3, что может свидетельствовать против гипотезы негативного влияния ИА на системный воспалительный ответ и иммунитет в целом.

Таким образом, получены противоречивые данные, затрудняющие однозначную оценку влияния метода анестезии на иммунный статус пациенток в послеоперационном периоде после радикальной операции по поводу рака молочной железы.

Ограничения. Обнаружили значимую статистическую неоднородность при объединении в мета-анализе результатов оценки ИЛ-6 и НЛП различных исследований, что могло повлиять на значимость полученных результатов

Только 3 из 8 исследований, включенных в мета-анализ, имели «низкий» или «умеренный» риск систематической ошибки, что ограничивает клиническую значимость результатов и диктует необходимость проведения многоцент-



Дополнительный рис. 3. Оценка риска систематической ошибки в РКИ с использованием инструмента «ROB 2» (а) и в нерандомизированных исследованиях с использованием инструмента «ROBINS-I» (б).

Примечание. Представленные рисунки иллюстрируют распределение оценок риска систематической ошибки для рандомизированных (а) и нерандомизированных (б) исследований по отдельным доменам, которые потенциально могут влиять на качество исследования. а — оценивается успешность и адекватность процесса рандомизации (D1), наличие потенциальных различий в ведении пациентов в различных группах (D2), возможные недостающие данные (D3), объективность и стандартизация оценки конечных точек в исследуемых группах (D4) и возможное выборочное представление результатов (D5). б — оценивается влияние неучтенных факторов, потенциально влияющих на изучаемую конечную точку (D1), наличие предвзятости в отборе пациентов в исследование (D2), возможная предвзятость при классификации вмешательств (D3) и предвзятость в назначении определенных вмешательств пациентам различных групп (D4), пропуски в данных (D5), нестандартизованная и необъективная оценка конечных точек в исследуемых группах (D6) и избирательное представление результатов (D7).

рового РКИ для оценки влияния анестезии на параметры иммунитета пациенток с РМЖ.

Кроме того, результаты получены из одноцентровых РКИ, которые, как известно, способны переоценивать размер эффекта вмешательства по сравнению с многоцентровыми РКИ [38, 39].

Тем не менее, на сегодняшний день необходимо проведение крупного многоцентрового РКИ, в котором комплексно будет оценено влияние ИА на развитие воспалительного процесса и иммунную систему у пациенток, оперированных по поводу РМЖ, чтобы однозначно ответить на вопрос, влияет ли выбор метода анестезии на иммунный статус пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ. Только исследование, посвященное оценке осложнений раннего послеоперационного периода и отдаленной выживаемости, позволит рекомендовать

применение ИА или воздержаться от применения данного метода анестезии при этом виде оперативного вмешательства.

Заключение

Пациентки с РМЖ, оперированные в условиях ТВА, имели более низкие уровни ММП-9 по сравнению с пациентками, оперированными в условиях ИА, что не позволяет исключить возможность негативного влияния ИА на иммунный статус пациенток с раком молочной железы.

Необходимо продолжить исследования влияния различных типов анестезии на иммунный статус пациенток, возможно, изучить классические показатели иммунного статуса: иммуноглобулины, компоненты комплемента, острофазовые белки (в частности, определение С-реактивного белка высокочувствительным методом), показатели клеточного иммунитета.

Литература

1. Tsimberidou A.M., Fountzilas E., Nikanjam M., Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev.* 2020; 86: 102019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019. PMID: 32251926.
2. Zaimy M.A., Saffarzadeh N., Mohammadi A., Pourghadamyari H., Izadi P., Sarli A., Moghaddam L.K., Paschepari S.R., Azizi H., Torkamandi S., Tavakkoly-Bazzaz J. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther.* 2017; 24 (6): 233–243. DOI: 10.1038/cgt.2017.16. PMID: 28574057.
3. Sullivan R., Alatise O.I., Anderson B.O., Audisio R., Autier P., Aggarwal A., Balch C., Brennan M.F., Dare A., D'Cruz A., Eggermont A.M., Fleming K., Gueye S.M., Hagander L., Herrera C.A., Holmer H., Ilbawi A.M., Jarnheimer A., Ji J.F., Kingham T.P., Liberman J., Leather A.J.M., Meara J.G., Mukhopadhyay S., Murthy S.S., Omar S., Parham G.P., Pramesh C.S., Riviello R., Rodin D., Santini L., Shrikhande S.V., Shrima M., Thomas R., Tsunoda A.T., van de Velde C., Veronesi U., Vijaykumar D.K., Watters D., Wang S., Wu Y.-L., Zeiton M., Purushotham A. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (11): 1193–1224. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)00223-5. PMID: 26427363.
4. Soltanizadeh S., Degett T.H., Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J Clin Anesth.* 2017; 42: 19–25. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001. PMID: 28797751.
5. Snyder G.L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010; 105 (2): 106–115. DOI: 10.1093/bja/aeq164. PMID: 20627881.
6. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007; 26 (9): 1324–1337. DOI: 10.1038/sj.onc.1210220. PMID: 17322918.
7. Jaura A.I., Flood G., Gallagher H.C., Buggy D.J. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014; 113 (Suppl 1): i63–7. DOI: 10.1093/bja/aet581. PMID: 25009197.
8. Yan T., Zhang G.-H., Wang B.-N., Sun L., Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18 (1): 131. DOI: 10.1186/s12871-018-0588-3. PMID: 30243294.
9. Likhvantsev V., Yadgarov M., Di Piazza M., Kadantseva K. Inhalation vs total intravenous anesthesia in cancer surgery: where is the «pendulum» now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology.* 2020; 16 (6): 91–104. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
10. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100. PMID: 19621070.
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. PMID: 19621072.
12. Dixon E., Hameed M., Sutherland F., Cook D.J., Doig C. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg.* 2005; 241 (3): 450–459. DOI: 10.1097/01.sla.0000154258.30305.df. PMID: 15729067.
13. Young C., Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet.* 2005; 366 (9480): 107–108. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)66846-8. PMID: 16005318.
14. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (eds.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2nd Edition. Chichester (UK). John Wiley & Sons; 2019: 1–694.
15. Wan X., Wang W., Liu J., Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014; 14: 135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135. PMID: 25524443.
16. Borenstein M. Introduction to meta-analysis. John Wiley & Sons; 2011: 1-450. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. *Introduction to Meta-Analysis*, 2nd Edition. John Wiley & Sons; 2021: 1–544. ISBN: 978-1-119-55835-4.
17. Sterne J.A.C., Savović J., Elbers R.G., Blencowe N.S., Boutron I., Cates C.J., Cheng H.-Y., Corbett M.S., Eldridge S.M., Emberson J.R., Hernán M.A., Hopewell S., Hróbjartsson A., Junqueira D.R., Jüni P., Kirkham J.J., Lasserson T., Li T., McAleenan A., Reeves B.C., Shepperd S., Shrier I., Stewart L.A., Tilling K., White I.R., Whiting P.F., Higgins J.P.T. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019; 366: l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898. PMID: 31462531.
18. Sterne J.A.C., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M., Henry D., Altman D.G., Ansari M.T., Boutron I., Carpenter J.R., Chan A.-W., Churchill R., Deeks J.J., Hróbjartsson A., Kirkham J., Jüni P., Loke Y.K., Pigott T.D., Ramsay C.R., Regidor D., Rothstein H.R., Sandhu L., Santaguida P.L., Schönemann H.J., Shea B., Shrier I., Tugwell P., Turner L., Valentine J.C., Waddington H., Waters E., Wells G.A., Whiting P.F., Higgins J.P. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355: i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354.
19. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315 (7109): 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563.
20. Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994; 50 (4): 1088–1101. PMID: 7786990.
21. Sterne J.A., Sutton A.J., Ioannidis J.P., Terrin N., Jones D.R., Lau J., Carpenter J., Rücker G., Harbord R.M., Schmid C.H., Tetzlaff J., Deeks J.J., Peters J., Macaskill P., Schwarzer G., Duval S., Altman D.G., Moher D., Higgins J.P. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011; 343: d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002. PMID: 21784880.
22. Kim R., Kawai A., Wakisaka M., Funaoka Y., Ohtani S., Ito M., Kadoya T., Okada M. Differences in immune response to anesthetics used for day surgery versus hospitalization surgery for breast cancer patients. *Clin Transl Med.* 2017; 6 (1): 34. DOI: 10.1186/s40169-017-0163-4. PMID: 28905322.
23. Deegan C.A., Murray D., Doran P., Moriarty D.C., Sessler D.I., Mascha E., Kavanagh B.P., Buggy D.J. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35 (6): 490–495. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181ef4d05. PMID: 20975461.
24. Cho J.S., Lee M.-H., Kim S.I., Park S.H., Park H.S., Oh E., Lee J.H., Koo B.-N. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: a prospective

- randomized study. *Int J Med Sci.* 2017; 14 (10): 970–976. DOI: 10.7150/ijms.20064. PMID: 28924368.
25. Eochagáin A.N., Burns D., Riedel B., Sessler D.I., Buggy D.J. The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. *Anaesthesia.* 2018; 73 (5): 603–611. DOI: 10.1111/anae.14207. PMID: 29457215.
 26. Oh C.-S., Lee J., Yoon T.-G., Seo E.-H., Park H.-J., Piao L., Lee S.-H., Kim S.-H. Effect of equipotent doses of propofol versus sevoflurane anesthesia on regulatory T cells after breast cancer surgery. *Anesthesiology.* 2018; 129 (5): 921–931. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002382. PMID: 30074934.
 27. Lim J.-A., Oh C.-S., Yoon T.-G., Lee J.Y., Lee S.-H., Yoo Y.-B., Yang J.-H., Kim S.-H. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 159. DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8. PMID: 29415668.
 28. Woo J.H., Baik H.J., Kim C.H., Chung R.K., Kim D.Y., Lee G.Y., Chun E.H. Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (10): 1503–1508. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1503. PMID: 26425050.
 29. Galoş E.V., Tat T.-F., Popa R., Efrimescu C.-I., Finnerty D., Buggy D.J., Jonescu D.C., Mihu C.M. Neutrophil extracellular trapping and angiogenesis biomarkers after intravenous or inhalation anaesthesia with or without intravenous lidocaine for breast cancer surgery: a prospective, randomised trial. *Br J Anaesth.* 2020; 125 (5): 712–721. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.003. PMID: 32616309.
 30. Enlund M., Berglund A., Andreasson K., Cicek C., Enlund A., Bergkvist L. The choice of anaesthetic — sevoflurane or propofol — and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Ups J Med Sci.* 2014; 119 (3): 251–261. DOI: 10.3109/03009734.2014.922649. PMID: 24857018.
 31. Wigmore T.J., Mohammed K., Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2016; 124 (1): 69–79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936. PMID: 26556730.
 32. Kim M.H., Kim D.W., Kim J.H., Lee K.Y., Park S., Yoo Y.C. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget.* 2017; 8 (52): 90477–90487. DOI: 10.18632/oncotarget.21014. PMID: 29163846.
 33. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J., Hiller J., Riedel B; Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019; 66 (5): 546–561. DOI: 10.1007/s12630-019-01330-x. PMID: 30834506.
 34. Pang Q.-Y., Duan L.-P., Jiang Y., Liu H.-L. Comparison of outcomes after breast cancer surgery between inhalational and propofol-based intravenous anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2021; 14: 2165–2177. DOI: 10.2147/JPR.S315360. PMID: 34295185.
 35. Leifler K.S., Svensson S., Abrahamsson A., Bendrik C., Robertson J., Gauldie J., Olsson A.-K., Dabrosin C. Inflammation induced by MMP-9 enhances tumor regression of experimental breast cancer. *J Immunol.* 2013; 190 (8): 4420–4430. DOI: 10.4049/jimmunol.1202610. PMID: 23509357.
 36. Song J., Su H., Zhou Y.-Y., Guo L.-L. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in breast cancer patients: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (3): 1615–1621. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1615. PMID: 23679245.
 37. Ren F., Tang R., Zhang X., Madushi W.M., Luo D., Dang Y., Li Z., Wei K., Chen G. Overexpression of MMP family members functions as prognostic biomarker for breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0135544. DOI: 10.1371/journal.pone.0135544. PMID: 26270045.
 38. Baiardo Redaelli M., Belletti A., Monti G., Lembo R., Ortalda A., Landoni G., Bellomo R. The impact of non-blinding in critical care medicine trials. *J Crit Care.* 2018; 48: 414–417. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.09.031. PMID: 30317050.
 39. Baiardo Redaelli M., Landoni G., Di Sanzo S., Frassoni S., Sartini C., Cabrini L., Monti G., Scandroglio M., Zangrillo A., Bellomo R. Interventions affecting mortality in critically ill and perioperative patients: a systematic review of contemporary trials. *J Crit Care.* 2017; 41: 107–111. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.005. PMID: 28505485.

Поступила 20.04.2022