

Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности

П. А. Любошевский¹, А. М. Овечкин²

¹ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»
МЗ РФ, 150 000, Ярославль;

²ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
МЗ РФ, 119 991, Москва

Possibilities for assessment and correction of stress response in major surgery

P. A. Lyuboshevskiy¹, A. M. Ovechkin²

¹SBEI «Yaroslavl' State Medical University» of MHC of RF, 150 000, Yaroslavl'

²SBEI «Sechenov First Moscow State Medical University» of MHC of RF, 119 991, Moscow

В обзоре рассмотрены основные патофизиологические моменты и клинические последствия хирургического стресс-ответа. Проведен анализ существующих способов его коррекции, в том числе оценена роль различных методик обезболивания. Особое внимание уделено стресс-лимитирующему эффекту нейроаксиальной анестезии и анальгезии с рассмотрением механизмов этого эффекта и путей его усиления. *Ключевые слова:* хирургический стресс-ответ, нейроаксиальная анестезия и анальгезия.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014; 8 (4): 5–21

Present review is dedicated to the problem of systemic response to surgical injury. The authors consider the main pathophysiological aspects and clinical implications of surgical stress response. They perform comprehensive analysis of its correction including the role of various analgesic techniques. Special attention was paid to stress-limiting effect of neuroaxial anesthesia and analgesia including consideration of this effect mechanisms and means to enhance it. *Key words:* systemic response to surgery, neuroaxial anesthesia and analgesia.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2014; 8 (4): 5–21 (In Russ.)

В последние годы сложилось представление о том, что травматичные хирургические вмешательства сопровождаются недопустимо высокой частотой осложнений и летальностью [1]. В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается хирургический стресс-ответ – комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающийся в результате хирургической травмы [2]. При высокой травматичности оперативного вмешательства эти изменения, первоначально имеющие компенсаторно-приспособительный характер, становятся избыточными, приобретая, таким образом, четко очерченную патологическую направленность. Хирургический стресс-ответ становится основной причиной периоперационной дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, нарушения иммунитета и гемостаза, дисфункция легких, желудочно-кишечного тракта,

сердечно-сосудистой системы), что диктует необходимость поиска подходов к его коррекции [3, 4]. Выраженность и длительность хирургического стресс-ответа определяются в первую очередь травматичностью вмешательства. В связи с этим особую значимость проблема приобретает при онкологических операциях [5, 6]. Наиболее травматичными являются открытые абдоминальные операции, в первую очередь на органах верхнего этажа брюшной полости [7]. Именно при них ограничение выраженности хирургического стресс-ответа становится одной из ведущих задач анестезии и послеоперационной интенсивной терапии [8].

Современные методы общей анестезии обладают лишь минимальным стресс-лимитирующим эффектом, в лучшем случае распространяющимся только на интраоперационный период [9], в то время как изменения гомеостаза сохраняются в течение нескольких дней и даже недель после операции. Осознание патологической сущности хирургического стресс-ответа побудило к применению в периоперационном периоде целого ряда подходов и средств, направленных на коррекцию его

Для корреспонденции:

Любошевский Павел Александрович, e-mail: pal_ysma@mail.ru

Correspondence to:

Pavel Lyuboshevskiy, e-mail: pal_ysma@mail.ru

отдельных компонентов [4, 8]. Однако более оправданным с точки зрения патофизиологии представляется повышение адекватности анестезиологической защиты, в частности за счет применения методов нейроаксиальной анестезии и анальгезии, которые позволяют превентивно блокировать как афферентные импульсы из области операции, так и эфферентную симпатическую импульсацию к операционной ране, надпочечникам и печени [3], действуя таким образом на начальные этапы формирования стресс-ответа. Благодаря этому достигается наиболее мощный стресс-лимитирующий эффект; причем превентивный характер действия регионарной анестезии обеспечивает ограничение всех компонентов хирургического стресс-ответа.

Вместе с тем наличие непосредственной связи между болевым синдромом, хирургическим стресс-ответом и послеоперационными осложнениями до настоящего времени остается предметом дискуссий [4]. Также не до конца ясны механизмы и значимость влияния методик анестезии и анальгезии на хирургический стресс-ответ и риск послеоперационных осложнений [10, 11].

Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы оценки и коррекции основных компонентов хирургического стресс-ответа при высокотравматичных операциях.

Характеристика хирургического стресс-ответа

Современные представления о хирургическом стресс-ответе сложились в конце XX в. [2, 12]. Под ним понимают совокупность изменений эндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающихся в организме в ответ на хирургическое вмешательство (см. табл.).

Структура хирургического стресс-ответа [2]

Активация симпатической нервной системы
Эндокринный стресс-ответ
Секреция гормонов гипофиза
Инсулинорезистентность
Иммунологические и гематологические изменения
Продукция цитокинов
Реакция острой фазы
Нейтрофильный лейкоцитоз
Пролиферация лимфоцитов

Основным фактором, определяющим выраженность хирургического стресс-ответа является травматичность оперативного вмешательства [13–15]. Исследования патофизиологии хирургического стресс-ответа привели к выводу, что изменения гомеостаза, имеющие изначально

защитно-приспособительный характер и направленные на мобилизацию компенсаторных резервов организма и локализацию повреждения, при избыточной выраженности (связанной с чрезмерной хирургической травмой) приобретают патологическую направленность и становятся причиной послеоперационной дисфункции различных органов и систем. Боль, катаболизм, повышение потребности миокарда в кислороде, нарушения микроциркуляции, респираторная дисфункция, парез желудочно-кишечного тракта, гемостазиологические нарушения могут являться причиной осложнений и замедления послеоперационной реабилитации в целом [3, 8, 16], что определяет необходимость поиска возможностей коррекции хирургического стресс-ответа.

Нейроэндокринная реакция на хирургическое вмешательство

Нейроэндокринные изменения, индуцированные хирургической травмой, проявляются в первую очередь активацией гипоталамо-гипофизарной и симпатической нервной системы. Афферентные импульсы, исходящие из операционной раны и достигающие гипоталамуса, являются основной причиной эндокринных изменений, сопровождающих любое оперативное вмешательство [8]. Их значение продемонстрировано классическими экспериментами с деафферентацией области операции, а также существенно меньшей выраженностью нейроэндокринного ответа у больных с перенесенной ранее спинальной травмой выше уровня сегментарной иннервации операционного поля [17]. В результате активации гипоталамических структур повышается выработка рилизинг-факторов, ведущих к усилению секреции гормонов передней (адренортикотропный, соматотропный гормоны, пролактин) и задней (вазопрессин) долей гипофиза [18]. Гипоталамическая активация симпатической нервной системы приводит к повышению секреции адреналина мозговым слоем надпочечников и высвобождению норадреналина из пресинаптических нервных окончаний. Концентрация циркулирующих катехоламинов существенно зависит от травматичности оперативного вмешательства [15]. Повышение симпатической активности сопровождается, в первую очередь, изменениями гемодинамики (артериальная гипертензия, тахикардия), которые повышают потребность миокарда в кислороде и могут вызывать его ишемию [3]. Кроме того, симпатическая стимуляция и/или циркулирующие катехоламины оказывают влияние на функцию практически всех висцеральных органов (в первую очередь печени,

поджелудочной железы, почек) и способствуют развитию метаболических нарушений [19].

Повышение секреции гормонов гипофиза приводит к изменению гормональной активности желез – «мишеней»; наибольшее значение в развитии хирургического стресс-ответа имеют изменения функции коры надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез.

При повышении концентрации адренокортикотропного гормона возрастает секреция кортизола, что отмечается уже с момента начала операции. Степень повышения концентрации кортизола также находится в зависимости от тяжести хирургической травмы [14]. Особенностью периоперационного хирургического стресс-ответа является существенно большее повышение уровня кортизола в сравнении со стимуляцией экзогенным адренокортикотропным гормоном в отсутствие хирургической травмы [20]. За счет α -адренергического ингибирования активности β -клеток поджелудочной железы снижается секреция инсулина; не менее важным механизмом является формирование инсулинорезистентности, которая рассматривается как один из маркеров хирургического стресса [21]. Уровень гормонов щитовидной железы в послеоперационном периоде обычно несколько снижается, что, вероятно, связано с действием катехоламинов и кортизола [2].

Метаболические последствия нейроэндокринных изменений

Нейроэндокринные изменения, сопровождающие оперативное вмешательство, приводят к значительным изменениям метаболизма.

В результате сочетанного действия катехоламинов, кортизола, глюкагона и снижения секреции инсулина во время и после операции снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, активизируется глюконеогенез и гликогенолиз. Вследствие этого развивается гипергликемия, выраженность и длительность которой находится в зависимости от травматичности и длительности оперативного вмешательства [22, 23]. Гликемический ответ является одним из наиболее длительных по времени; даже при отсутствии осложнений продолжительность послеоперационных нарушений обмена углеводов может достигать 20 сут после рутинных вмешательств [24].

Именно уровень гликемии – наиболее изученное в плане влияния на риск осложнений (а также наиболее легко определяемое на практике) проявление метаболического ответа. На настоящий момент не вызывает сомнений неблагоприятное влияние гипергликемии на результаты лечения. Повышение концентрации глюкозы в крови

ассоциируется с почти 10-кратным повышением летальности пациентов многопрофильного стационара [25]. Послеоперационная гипергликемия является независимым фактором риска развития серьезных осложнений и летального исхода у кардиохирургических пациентов [26, 27]. Следует подчеркнуть, что в упомянутых исследованиях речь идет именно о впервые возникшей гипергликемии, в то время как у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом уровень гипергликемии не связан столь отчетливо с развитием осложнений и результатами лечения.

Не до конца ясно, насколько корректно экстраполирование данных, полученных у кардиохирургических больных, на популяцию пациентов общехирургического профиля. Однако большинством авторов рекомендуется мониторинг уровня глюкозы после любых оперативных вмешательств и при необходимости проведение его коррекции с помощью инсулина для поддержания уровня глюкозы не выше 10 ммоль/л [28–30]. Заметим, что проведение инсулинотерапии сопряжено с риском развития гипогликемии и требует тщательного лабораторного мониторинга (а соответственно, повышает затраты на лечение).

Под влиянием «стрессовых» гормонов в послеоперационном периоде развивается катаболизм белков, аминокислоты используются в синтезе глюкозы, жирных кислот и белков острой фазы. Логично предположить, что повышение распада протеинов будет иметь следствием снижение иммунитета и неспецифической резистентности организма, нарушение процессов регенерации раны, мышечную слабость с риском prolonged вентилиации легких и неэффективности кашля и замедлением активизации пациентов в целом [4]. Однако, несмотря на кажущуюся очевидность, данные о прямом влиянии периоперационного белкового катаболизма на частоту осложнений и результаты хирургического лечения не подтверждены современными исследованиями. Возможным объяснением этому может быть то, что при критических состояниях катаболизм затрагивает в основном белки скелетной мускулатуры, а не висцеральные протеины [31].

Кортизол, катехоламины и соматотропный гормон вызывают также мобилизацию триглицеридов, при этом глицерол используется как субстрат для глюконеогенеза в печени, а свободные жирные кислоты используются в качестве источника энергии в печени и скелетных мышцах, расходуются для синтеза кетонных тел или реэтерифицируются, в результате чего плазменная концентрация глицерола и жирных кислот обычно остается неизменной [2].

Типичной реакцией водно-электролитного обмена на хирургическую травму является задержка воды и натрия, направленная на поддержание объема циркулирующей крови. Это происходит за счет повышения секреции вазопрессина задней долей гипофиза и симпатической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [32]. Клиническая значимость изменений водно-электролитного обмена остается изученной недостаточно, как и оптимальная стратегия периоперационной инфузионной терапии. В последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что гипергидратация при крупных оперативных вмешательствах сопровождается повышением риска послеоперационных осложнений, в первую очередь хирургических, сердечно-сосудистых и респираторных [8, 33], однако данные на этот счет до настоящего времени остаются противоречивыми [34].

Воспалительный (иммунный) компонент стресс-ответа

Любая травма сопровождается развитием локального воспаления, имеющего целью ограничение и ликвидацию необратимо поврежденных тканей и являющегося основой процесса восстановления [35, 36]. При этом в области повреждения возникают вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости с экссудацией плазмы, скопление и/или активация клеток, участвующих в воспалительном процессе, связанном с повышением образования интерлейкинов, липидных медиаторов воспаления и нейропептидов [37].

При массивном повреждении тканей, которое, в частности, происходит при высокотравматичных хирургических операциях, локальная активация лейкоцитов, фибробластов, клеток эндотелия и тромбоцитов может приводить к массивному высвобождению биологически активных веществ с формированием реакции острой фазы [38], которая проявляется нейтрофильным лейкоцитозом, лихорадкой, снижением сывороточной концентрации железа и цинка и усилением синтеза в печени острофазных белков – С-реактивного белка, фибриногена и α -2 макроглобулина.

Массивное высвобождение медиаторов воспаления (среди которых наибольшее значение имеют интерлейкины – 1 и 6 и туморнекротический фактор), активация иммунокомпетентных клеток приводят при травматичных оперативных вмешательствах к развитию синдрома системной воспалительной реакции, следствием которого может являться формирование полиорганной недостаточности [39]. Выраженность системной воспалительной реакции напрямую зависит от травматичности

хирургического вмешательства [13]. Повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов может являться предиктором развития гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [40] и неблагоприятного исхода при существующей инфекции [41].

С другой стороны, компенсаторная противовоспалительная реакция, влекущая за собой депрессию иммунитета, также может приводить к повышению риска инфекционных осложнений [42] и летальности больных с имеющейся инфекцией [43]. В последнее время появляется все больше как экспериментальных, так и клинических данных о том, что системные воспалительные и иммунологические изменения, связанные с хирургическим вмешательством и стресс-ответом, могут способствовать повышению риска продолженного роста и метастазирования злокачественных новообразований [44, 45].

Следует подчеркнуть, что в отличие от нейроэндокринных и метаболических изменений рутинная клиническая оценка, а тем более коррекция, воспалительных и иммунологических нарушений представляет собой значительную сложность.

Существуют непростые взаимосвязи между нейроэндокринным, метаболическим и воспалительным ответом на хирургическую травму. Имеются данные о способности симпатических нейронов синтезировать интерлейкин-6 и отвечать на него [46]. В настоящее время активно изучается участие цитокинов в различных этапах формирования и проведения ноцицептивной импульсации [47]. Кортикотропин-рилизинг фактор, вырабатываемый гипоталамусом, непосредственно усиливает высвобождение провоспалительных медиаторов моноцитами, в то время как опосредованно через повышение секреции кортизола – тормозит его [48]. Начальные звенья воспалительного каскада – интерлейкины-1, 6 и туморнекротический фактор – повышают секрецию адренкортикотропного гормона, в то время как глюкокортикоиды тормозят продукцию интерлейкина-6 моноцитами, но в то же время усиливают острофазную реакцию печени на интерлейкин-6 за счет повышения экспрессии рецепторов [38].

Системная воспалительная реакция закономерно сопровождается развитием катаболизма [49]. Повышение плазменной концентрации провоспалительных медиаторов – туморнекротического фактора и интерлейкина-6 – может являться одной из причин гипергликемии, вероятно, за счет повышения уровня глюкагона [50] и развития инсулинорезистентности [51]. С другой стороны, продемонстрировано противовоспалительное действие инсулина [52] и значительное повышение уровня

циркулирующих провоспалительных цитокинов на фоне искусственно вызванной гипергликемии [53].

Известна также тесная взаимосвязь между цитокинами и медиаторами боли, такими как субстанция P и брадикинин, что имеет прямое отношение к механизмам формирования как острого [54], так и хронического [55] болевого синдрома. Цитокины непосредственно участвуют в формировании ноцицептивных реакций, обеспечивая связь между глиальными клетками и нейронами. Провоспалительные цитокины могут участвовать в формировании гипералгезии и аллодинии на уровне задних рогов спинного мозга, в то время как на супраспинальном уровне они активируют антиноцицептивную систему. Наконец, нейтрофилы и лимфоциты имеют опиоидные рецепторы и сами способны вырабатывать опиоиды [56].

Таким образом, высокотравматичные хирургические вмешательства сопровождаются выраженными нейроэндокринными, метаболическими и воспалительными изменениями, составляющими хирургический стресс-ответ. В клинической практике охарактеризовать эти изменения как нормальные (компенсаторно-приспособительные) или избыточные (патологические) представляется возможным далеко не всегда. Некоторые компоненты хирургического стресс-ответа имеют доказанную клиническими исследованиями связь с развитием послеоперационных осложнений, для некоторых – эта связь очевидна лишь на уровне патофизиологических предпосылок. Однако необходимость ограничения хирургического стресс-ответа, в особенности при операциях высокой травматичности, на сегодняшний день сомнений не вызывает.

Возможности коррекции хирургического стресс-ответа

Учитывая зависимость интенсивности хирургического стресс-ответа от травматичности операции [13, 22, 23, 57], наиболее очевидным подходом к его ограничению является снижение инвазивности хирургических вмешательств. В частности, при эндоскопических операциях в сравнении с вмешательствами, выполнявшимися лапаротомным доступом, продемонстрировано значительное ограничение нарушений углеводного обмена [58]. Однако подход, ориентированный на снижение травматичности операции, далеко не всегда возможен, в особенности в хирургии злокачественных новообразований [5].

Предпринимаются попытки воздействия на хирургический стресс-ответ с помощью методов, непосредственно не связанных с анестезией.

Ограничению катаболической реакции может способствовать предотвращение гипотермии в периоперационном периоде, что потенциально должно сопровождаться снижением риска геморрагических, кардиальных, инфекционных осложнений и сокращением сроков госпитализации [8].

Продемонстрировано, что контроль гликемии с помощью инсулина и глюкозо-калиевой смеси позволяет ограничить выраженность системной воспалительной реакции (снизить концентрации провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А) при операциях аорто-коронарного шунтирования [59]. Имеются данные о нормализации иммунологических показателей, подавлении катаболизма белков, снижении частоты инфекционных осложнений и сокращении сроков госпитализации за счет активизации периоперационной нутритивной поддержки [60–62]. Особенное значение придается раннему началу энтерального питания, предпочтительно с повышенным содержанием аргинина, глицина [63] и глутамина [64–66].

Использование в периоперационном периоде β-адреноблокаторов за счет ограничения симпатической активации оказывает антикатаболический эффект [67] и может снижать частоту кардиальных осложнений [68]. Изучается также использование с целью ограничения катаболизма соматотропного гормона и анаболических стероидов [8]. Блокаторы гистаминовых рецепторов 2-го типа уменьшают индуцированный интерлейкином-6 синтез С-реактивного белка в печени и могут способствовать снижению частоты инфекционных осложнений в абдоминальной хирургии [69]. Производные ксантина (пентоксифиллин) способны тормозить синтез фактора некроза опухолей за счет торможения экспрессии генов, что может сопровождаться снижением числа осложнений в торакальной хирургии [70]. В последнее время большое внимание уделяется периоперационному использованию статинов, которое может ограничивать участие эндотелия в воспалительной реакции и способствовать снижению частоты кардиальных осложнений при несердечных операциях [71]. Даже глюкокортикоиды, являющиеся стандартным маркером выраженности хирургического стресс-ответа, рассматриваются как средство ограничения воспалительной реакции и повышения адекватности обезболивания; имеются данные о снижении частоты послеоперационных осложнений при их применении (при относительно малотравматичных лапароскопических операциях) [72]. Имеются данные об ограничении системной воспалительной реакции у акушерских пациенток с преэклампсией на фоне использования во время

операции глюкокортикоидов, пентоксифиллина и нейропептида даларгина [73].

Однако все вышеперечисленные подходы оказывают лишь узконаправленное влияние на отдельные компоненты хирургического стресс-ответа; с позиций комплексного и превентивного воздействия на него больший интерес представляет повышение эффективности анестезиологической защиты во время и после операции.

Существуют достаточно многочисленные данные о способности наркотических анальгетиков ограничивать выраженность эндокринно-метаболического компонента стресс-ответа. Более 50 лет назад установлено ограничивающее действие морфина на выделение адренокортикотропного гормона (как при стрессе, так и в обычных условиях) при сохранении нормальной реакции на экзогенное введение адренокортикотропного гормона [74]. Липофильные наркотические анальгетики (фентанил и его производные, не зарегистрированные в России) оказывают влияние на эндокринно-метаболические изменения только при операциях средней травматичности и только в высоких, не применяющихся в практике, дозах. Так, введение фентанила во время операции в дозе 50 мкг/кг ограничивало секрецию соматотропного гормона, адренокортикотропного гормона и гипергликемию при операциях на органах нижнего этажа брюшной полости [75]. При операциях на органах верхнего этажа брюшной полости даже средней травматичности (открытая холецистэктомия) малоэффективно введение и более высоких доз фентанила – до 100 мкг/кг [76]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что влияние наркотических анальгетиков на эндокринные изменения весьма кратковременно и ограничивается временем их введения [9]. Вполне очевидно, что столь высокие дозы наркотических анальгетиков не могут использоваться в послеоперационном периоде, а следовательно, ограничение хирургического стресс-ответа за счет них представляет лишь теоретический интерес. Данные о влиянии наркотических анальгетиков на воспалительный компонент стресс-ответа противоречивы. В некоторых работах показано кратковременное и клинически незначимое ограничение уровня провоспалительных цитокинов при введении высоких доз липофильных наркотических анальгетиков [77], в то время как в других исследованиях подобных эффектов не отмечено [78].

Среди внутривенных анестетиков наиболее выраженным стресс-лимитирующим эффектом обладает пропофол, механизм этого связывают с ограничением высвобождения

катехоламинов в мозговом слое надпочечников [79]. Ингаляционные галогенсодержащие анестетики обладают минимальным стресс-лимитирующим действием [80]. Продемонстрировано отчетливое действие ксенона на воспалительный компонент хирургического стресс-ответа [81].

Важно подчеркнуть еще раз, что стресс-лимитирующий эффект анестетиков (пропофола), как и системно вводимых наркотических анальгетиков, сохраняется только во время их введения, а уже в раннем послеоперационном периоде эндокринная и метаболическая реакция на операцию может резко усиливаться [9].

Использование бензодиазепинов ограничивает повышение концентрации кортизола более существенно [82], что, возможно, связано с иным механизмом действия – кроме уровня гипоталамо-гипофизарной системы, не исключается прямое подавление синтеза глюкокортикоидов [83].

Применение клонидина способно ограничивать симпатoadреналовую активность и секрецию АКГГ, что сопровождается снижением потерь азота [84]. С другой стороны, действие клонидина на β -клетки поджелудочной железы может усугублять «стрессовую» гипергликемию за счет снижения секреции инсулина [85].

Таким образом, препараты, применяемые при общей анестезии и системном послеоперационном обезболивании, обладают малозначительным влиянием на нейроэндокринный и метаболический компоненты хирургического стресс-ответа. Их лимитирующее влияние на воспалительную реакцию минимально; более того, имеются данные об иммуносупрессивном эффекте липофильных наркотических анальгетиков и ингаляционных анестетиков, следствием которого могут являться повышение риска инфекционных осложнений и метастазирования злокачественных новообразований [6, 86].

Интересна также роль в модуляции хирургического стресс-ответа нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих синтез эйкозаноидов – еще одной группы периферических медиаторов боли и воспаления [87]. Эти препараты оказывают выраженное лимитирующее действие на воспалительный и в меньшей степени на нейроэндокринный и метаболический компоненты хирургического стресс-ответа [88]. В сочетании с выраженным анальгетическим действием НПВП и минимальным риском побочных эффектов, это дает основания к их широкому применению в современных схемах послеоперационного обезбоживания, а также для упреждающей анальгезии [89].

Роль регионарной анестезии/анальгезии в коррекции хирургического стресс-ответа

Наиболее отчетливым лимитирующим действием на хирургический стресс-ответ обладает регионарная анестезия и аналгезия.

Продленная эпидуральная аналгезия наряду с улучшением качества послеоперационного обезболивания позволяет добиться наиболее отчетливого лимитирующего влияния на все основные компоненты хирургического стресс-ответа. Продemonстрировано, что нейроаксиальная анестезия/анальгезия в абдоминальной хирургии значительно ограничивает рост концентрации кортизола в плазме [90], а также экскрецию с мочой катехоламинов и выраженность процессов перекисного окисления липидов как при гинекологических [91], так и при более травматичных верхнеабдоминальных вмешательствах [92]. Так, при гастрэктомии отмечено значительное ограничение выброса кортизола и катехоламинов при эпидуральной анестезии лидокаином по сравнению с системным или эпидуральным использованием фентанила [93]. При радикальной эзофагэктомии из торакоабдоминального доступа также продемонстрировано значимое снижение уровня катехоламинов и выраженности нарушений иммунного статуса под влиянием продленной эпидуральной аналгезии [94], хотя уровни кортизола и цитокинов не отличались от контроля (общая анестезия с послеоперационным обезболиванием морфином внутривенно).

Убедительно продемонстрирована высокая эффективность эпидуральной анестезии и аналгезии в ограничении нарушений метаболизма углеводов и белков [95–97]. Эпидуральная аналгезия в послеоперационном периоде обеспечивает лучшее усвоение поступающих энергетических субстратов и ограничение катаболизма белков [98], а также может способствовать преодолению инсулинорезистентности [99].

Нарушения иммунитета и выброс провоспалительных цитокинов также выражены значительно меньше при эпидуральной анестезии и аналгезии по сравнению с системным использованием наркотических аналгетиков [100–102]. В абдоминальной хирургии отмечено более благоприятное влияние на цитокиновый статус спинальной и, в особенности, эпидуральной анестезии в сравнении с тотальной внутривенной [103].

Вместе с тем эффективность регионарной анестезии и аналгезии в отношении ограничения хирургического стресс-ответа существенно зависит от целого ряда факторов (связанных как с самой методикой, так и с особенностями хирургической операции), которые заслуживают более детального рассмотрения.

Особенности и механизмы стресс-лимитирующего эффекта регионарной анестезии

В первую очередь следует отметить в целом более высокую эффективность в отношении действия на хирургический стресс-ответ нейроаксиальных блокад по сравнению с периферическими. Лишь паравертебральная анестезия и аналгезия может быть сравнима с эпидуральной не только по аналгетическому эффекту, но и по действию на хирургический стресс-ответ [104–106]. Объяснением этому может являться то, что при паравертебральной анестезии и аналгезии 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 [107], обусловленная односторонним характером блокады. С другой стороны, теоретически именно вследствие односторонней блокады стресс-лимитирующий эффект паравертебральной анестезии может быть менее выраженным, поскольку полнота симпатической деэфферентации печени и надпочечников достигается в меньшей степени, чем при эпидуральной анестезии. Периферические блокады, применяемые в абдоминальной хирургии, в частности интраплевральная анестезия, блокада поперечного пространства живота, инфильтрация послеоперационной раны, позволяют в ряде ситуаций получить неплохой аналгетический эффект [108–112]. В то же время их стресс-лимитирующее действие выражено существенно меньше [113]. В связи с этим при высокотравматичных абдоминальных операциях они рассматриваются как альтернатива нейроаксиальным методикам лишь при наличии противопоказаний к последним [114].

Еще одним вопросом, интересным с точки зрения механизмов стресс-лимитирующего действия регионарной анестезии, является анализ эффективности эпидурального введения наркотических аналгетиков. Механизм их действия до настоящего времени остается не вполне ясным. Полагают, что при болюсном введении липофильные наркотические аналгетики действуют на спинальном уровне, в то время как при длительной эпидуральной инфузии – на супраспинальном [115]. 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 [116, 117]. Так или иначе, вводимые эпидурально наркотические аналгетики действуют более избирательно, чем местные анестетики (в основном на уровне задних рогов спинного мозга), блокируя только

афферентную стимуляцию [118]. С одной стороны, это может рассматриваться как некоторое преимущество, поскольку отсутствие симпатического блока при эпидуральной анестезии наркотическими анальгетиками практически полностью исключает развитие артериальной гипотензии [119]. С другой стороны, несмотря на хороший анальгетический эффект, регионарная анальгезия наркотическими анальгетиками оказывает минимальное действие на эндокринно-метаболический [93, 97] и воспалительный ответ [120], что и объясняется отсутствием симпатической блокады.

В конце прошлого века стресс-лимитирующее действие регионарной анестезии непосредственно связывалось с ее наиболее очевидным преимуществом – повышением адекватности послеоперационного обезболивания [1, 102]. В большинстве крупных исследований не дифференцировалась роль интраоперационной анестезии и послеоперационной анальгезии во влиянии на хирургический стресс-ответ и частоту осложнений. Вместе с тем, работы последних лет свидетельствуют о том, что основная роль в ограничении хирургического стресс-ответа принадлежит именно интраоперационной регионарной анестезии [121]. Начало эпидурального введения местного анестетика лишь после операции не сопровождается значимым ограничением хирургического стресс-ответа, хотя и обеспечивает повышение качества обезболивания в сравнении с системной анальгезией [122]. Не обнаруживается значимых корреляций между интенсивностью послеоперационного болевого синдрома и показателями, характеризующими хирургический стресс-ответ [123]. Продemonстрировано ограничение существующей системной воспалительной реакции под действием эпидуральной инфузии местного анестетика и в отсутствие болевых ощущений (в предоперационном периоде) [124].

Именно интраоперационная эпидуральная анестезия (в отличие от послеоперационной анальгезии) предотвращает иммунную дисфункцию и снижает риск метастазирования злокачественных новообразований [6]. С точки зрения патофизиологии хирургического стресс-ответа это выглядит достаточно логичным, 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, имеющих иммуносупрессивные свойства [6, 86]. 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 [96, 125, 126], также свидетельствует в пользу большей значимости интраоперационной регионарной анестезии в сравнении с послеоперационным обезболиванием.

Наиболее отчетливое влияние на эндокринный и метаболический компоненты хирургического стресс-ответа эпидуральная анестезия оказывает при операциях на органах нижнего этажа брюшной полости. Классическими работами продемонстрировано, что обширный эпидуральный блок местными анестетиками эффективно подавляет нейроэндокринный и метаболический ответ при операциях на нижнем этаже брюшной полости [127], в то время как при операциях на верхнем этаже ограничивается только гликемический ответ при минимальном влиянии на уровень «стрессовых» гормонов [128]. При ортопедических операциях, сопровождающихся умеренно выраженным хирургическим стресс-ответом, эпидуральная анестезия способна полностью предотвратить повышение уровня глюкозы, кортизола и адреналина [129].

Полагают, что одним из факторов, определяющих меньший стресс-лимитирующий эффект грудной эпидуральной анестезии по сравнению с поясничной, является использование меньших доз местного анестетика, не способных обеспечить блок требуемой интенсивности и протяженности [130], однако можно предположить, что здесь может играть роль и различие в травматичности оперативных вмешательств. Для максимального подавления стресс-ответа при высокотравматичных операциях на органах верхнего этажа брюшной полости требуется полная блокада соматической чувствительной (включая афференты диафрагмального нерва) стимуляции, симпатических и парасимпатических афферентов в сочетании с блокадой симпатических эфферентов, иннервирующих печень и надпочечники [2, 130]. Очевидно, что ни один из видов регионарной анестезии не способен обеспечить столь полную блокаду. При эзофагэктомии (операции, являющейся «эталон» травматичности) предпринимались попытки экстремального расширения распространенности эпидурального блока (от уровня С3 до L2) с использованием двух катетеров, которые, однако, не привели к существенному усилению стресс-лимитирующего эффекта по сравнению со стандартной методикой эпидуральной анестезии [94]. Авторы пришли к заключению, что при операциях подобного рода выраженность

хирургического стресс-ответа определяется в первую очередь сверхмассивным повреждением тканей, вследствие чего даже полная нейрональная блокада оказывается неспособной ограничивать его в достаточной степени.

Определенную роль в стресс-лимитирующем действии регионарной анестезии может играть создание при продленной анестезии минимальной плазменной концентрации местного анестетика. Механизм данного эффекта местных анестетиков до конца не установлен, однако предположительно связан с селективным ингибированием протеина Gq, участвующего в процессах воспаления и гемостаза [131]. Рядом экспериментальных и клинических работ продемонстрирован органопротективный эффект местных анестетиков при различных моделях повреждения: остром инфаркте миокарда, остром повреждении легких, постишемической энцефалопатии, воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др. [132]. Продemonстрировано также, что системное (внутривенное) введение местного анестетика при абдоминальных операциях вызывает значимое ограничение болевого синдрома и цитокинового ответа, хотя и в меньшей степени, чем эпидуральная блокада [133]. Имеются данные, что внутривенное введение местного анестетика также способно наравне с эпидуральной анальгезией ускорять послеоперационное восстановление моторики желудочно-кишечного тракта [134].

Вместе с тем отчетливым стресс-лимитирующим действием обладает и спинальная анестезия [96, 125, 135], при которой создание сколько-нибудь значимой концентрации местного анестетика 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 [136]; авторы полагают, что это связано с большей интенсивностью («плотностью») регионарной блокады. В связи с этим, можно предположить, что системное действие местного анестетика является не единственным и, вероятно, не основным механизмом стресс-лимитирующего эффекта регионарной анестезии/анальгезии.

Еще одним потенциальным механизмом лимитирующего действия регионарной анестезии на послеоперационные нарушения гомеостаза является ускорение восстановления функции желудочно-кишечного тракта [133], что создает предпосылки для раннего начала энтерального питания. Имеются убедительные данные о безопасности раннего (с первых суток после операции) энтерального питания в абдоминальной

хирургии и его позитивном влиянии на показатели кислородного и нутритивного статуса [137]. Продemonстрирована его способность снижать частоту послеоперационных осложнений, хотя и без влияния на летальность и сроки госпитализации [138].

Заключение

Развитие хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности находится в непосредственной связи с клинически значимыми и требующими коррекции нарушениями гомеостаза, а также с возникновением серьезных осложнений, связанных с изменениями нейроэндокринного статуса, метаболизма и иммунитета.

Несмотря на существование множества подходов к коррекции отдельных звеньев хирургического стресс-ответа, наиболее перспективной возможностью его комплексного ограничения является использование нейроаксиальной анестезии и анальгезии.

Наиболее значимым механизмом стресс-лимитирующего эффекта регионарной анестезии представляется адекватная блокада афферентной и симпатической эфферентной импульсации, достигаемая в максимальной степени при продленной эпидуральной анестезии/анальгезии местными анестетиками. Важнейшими факторами, определяющими выраженность этого эффекта, являются интенсивность («плотность») интраоперационной блокады и распространение ее на грудные сегменты спинного мозга.

В то же время вопрос об оптимальной степени ограничения хирургического стресс-ответа, а соответственно, и о критериях адекватности стресс-лимитирующего эффекта анестезии, остается открытым.

Литература

1. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1): 62–72.
2. Desborough J. P. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85 (1): 109–117.
3. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; 2 (2): 49–62.
4. Schricker T., Lattermann R. Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2007; 54 (6): 414–419.
5. Горбеев Е. С. Принципы анестезии при абдоминальных онкологических операциях. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; 3 (2): 32–42.
6. de Oliveira G. S., Ahmad S., Schink J. C. et al. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian

- cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2011; 36 (3): 271–277.
7. *Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J.* et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 98 (3): 775–781.
 8. *White P. F., Kehlet H., Neal J. M.* et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (6): 1380–1396.
 9. *Schricker T., Carli F., Schreiber M.* et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2000; 90 (2): 450–454.
 10. *Liu S. S., Wu C. L.* Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (3): 689–702.
 11. *Pöpping D. M., Elia N., Van Aken H. K.* et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery*. 2014; 259 (6): 1056–1067.
 12. *Kehlet H.* Surgical stress: the role of pain and analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1989; 63 (2): 189–195.
 13. *Jawa R. S., Anillo S., Huntoon K.* et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 273–287.
 14. *Nicholson G., Hall G. M., Burrin J. M.* Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia*. 1998; 53 (11): 1091–1094.
 15. *Schricker T., Berroth A., Pfeiffer U.* et al. Influence of vaginal versus abdominal hysterectomy on perioperative glucose metabolism. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 83 (5): 991–995.
 16. *Kehlet H.* Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78 (5): 606–667.
 17. *Yoo K. Y., Hwang J. H., Jeong S. T.* et al. Anesthetic requirements and stress hormone responses in spinal cord-injured patients undergoing surgery below the level of injury. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 102 (4): 1223–1228.
 18. *Lyons F. M., Meeran K.* The physiology of the endocrine system. *International Anesthesiology Clinics*. 1997; 35 (4): 1–21.
 19. *McGuinness O. P., Shau V., Benson E. M.* et al. Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 1997; 273 (4): E674 – E681.
 20. *Christ-Crain M., Jutla S., Widmer I.* et al. Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92 (5): 1729–1735.
 21. *Thorell A., Nygren J., Ljungqvist O.* Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care*. 1999; 2 (1): 69–78.
 22. *Schricker T., Carli F., Schreiber M.* Time of peritoneal cavity exposure influences postoperative glucose production. *Canadian Journal of Anesthesia*. 1999; 46 (4): 352–358.
 23. *Thorell A., Efendic S., Gutniak M.* et al. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *The European Journal of Surgery*. 1993; 159 (11–12): 593–599.
 24. *Brandi L. S., Frediani M., Oleggini M.* et al. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clinical Science*. 1990; 79 (5): 443–450.
 25. *Umpierrez G. E., Isaacs S. D., Bazargan N.* et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87 (3): 978–982.
 26. *Anderson R. E., Klerdal K., Ivert T.* et al. Are even impaired fasting glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1513–1518.
 27. *Székely A., Levin J., Miao Y.* et al. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011; 142 (2): 430–437.
 28. *Никола В. В., Бондаренко А. В., Щербакова Г. Н.* и др. Непрерывный мониторинг глюкозы у больных после обширных оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 5: 48–51.
 29. *Обухова О. А., Кашия Ш. Р., Курмуков И. А., Салтанов А. И.* Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы. *Вестник интенсивной терапии*. 2008; 3: 39–42.
 30. *Akhtar S., Barash P. G., Inzucchi S. E.* Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 110 (2): 478–497.
 31. *Cooney R. N., Owens E., Slaymaker D., Vary T. C.* Prevention of skeletal muscle catabolism in sepsis does not impair visceral protein metabolism. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 1996; 270 (4): E621–E626.
 32. *Lobo D. N.* Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004; 63 (3): 453–466.
 33. *Fischer M., Matsuo K., Gonen M.* et al. Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2010; 252 (6): 952–958.
 34. *Futier E., Constantin J.-M., Petit A.* et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery. A prospective randomized trial. *Archives of Surgery*. 2010; 145 (12): 1193–1200.
 35. *Воспаление/Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.*
 36. *Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R.* Overview. In: *Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R.* eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. New York: Raven Press, 1988; 1–3.
 37. *Paul W. E., Seder R. A.* Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 1994; 76 (2): 241–251.
 38. *Sheeran P., Hall G. M.* Cytokines in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78 (2): 201–219.
 39. *Choileain N. N., Redmond H. P.* Cell response to surgery. *Archives of Surgery*. 2006; 141 (11): 1132–1140.
 40. *Кузьмин В. В., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н.* Реакция системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде у пациентов с атеросклеротической гангреной нижних конечностей. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 3: 32–35.
 41. *Голубев А. М., Смеляя Т. В., Мороз В. В.* и др. Провоспалительные цитокины при пневмониях различного генеза. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (3): 72–76.
 42. *Vone R. C.* Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine*. 1996; 125 (8): 680–687.
 43. *De Pablo R., Monserrat J., Reyes E.* et al. Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 125–132.

44. *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.
45. *Lee J. W., Shahzad M. M. K., Lin Y. G.* et al. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15 (8): 2695–2702.
46. *März P., Cheng J. G., Gadiant R. A.* et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998; 95 (6): 3251–3256.
47. *De Jongh R. E., Vissers K. C., Meert T. F.* et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 96 (4): 1096–1103.
48. *Agelaki S., Tsatsanis C., Gravanis A., Margioris A. N.* Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infection and Immunity*. 2002; 70 (11): 6068–6074.
49. *Левит Д. А., Лейдерман И. Н.* Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа. *Вестник интенсивной терапии*. 2006; 2: 9–14.
50. *Tsigos C., Papanicolaou D. A., Kyrou I.* et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82 (12): 4167–4170.
51. *Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Møller K.* et al. Influence of TNF- and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2006; 291 (1): E108 – E114.
52. *Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P.* Insulin as an Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Modulator. *Journal of American College of Cardiology*. 2009; 53 (5): S14 – S20.
53. *Esposito K., Nappo F., Marfella R.* et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106 (2): 2067–2072.
54. *Rang H. P., Urban L.* New molecules in analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1995; 75 (2): 145–156.
55. *Sommer C.* Зитокине bei neuropathischen Schmerzen. *Anaesthesist*. 2001; 50 (6): 416–426.
56. *Абрамов Ю. Б.* Иммуные аспекты центральных механизмов боли. *Боль*. 2009; 4: 2–8.
57. *Ершов Е. Н., Полушин Ю. С., Халиков А. Д., Мордовин В. В.* Сравнительная оценка общей и сочетанной анестезии при некоторых оперативных вмешательствах. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (4): 37–44.
58. *Каппо Н., Kiyama T., Fujita I.* Laparoscopic surgery improves blood glucose homeostasis and insulin resistance following distal gastrectomy for cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009; 33 (6): 686–690.
59. *Visser L., Zuurbier C. J., Hoek F. J.* Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95 (4): 448–457.
60. *Дорофеев О. В., Китиашвили И. З.* Динамика гуморальных факторов иммунитета при периоперационной нутритивной поддержке. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 188–191.
61. *Donatelli F., Schricker T., Parrella P.* et al. Intraoperative infusion of amino acids induces anabolism independent of the type of anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 103 (6): 1549–1556.
62. *Soop M., Nygren J., Myrenfors P.* et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2001; 280 (4): E576 – E583.
63. *Tepaske R.* Immunonutrition. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 1997; 10 (2): 86–91.
64. *Бутров А. В., Борисов А. Ю.* Применение препарата «Дипептивен» в составе парэнтерального питания в послеоперационном периоде у больных с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью. *Новости анестезиологии и реаниматологии*. 2005; 4: 51–56.
65. *Салтанов А. И.* Некоторые аспекты нутриционной поддержки в онкологии. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 1: 28–31.
66. *Шестопалов А. Е., Пасько В. Г.* Эффективность дополнительного внутривенного введения глутамина при коррекции метаболических нарушений пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010; 7 (5): 25–44.
67. *Hart D., Wolf S., Chinkes D.* et al. Beta-blockade and growth hormone after burn. *Annals of Surgery*. 2003; 236 (4): 450–457.
68. *Auerbach A. D., Goldman L.* Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287 (11): 1435–1444.
69. *Moesgaard E., Jensen L. S., Christiansen P. M.* et al. The effect of ranitidine on postoperative infectious complications following emergency colorectal surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Inflammation Research*. 1998; 47 (1): 12–17.
70. *Hoffmann H., Markewitz A., Kreuzer E.* et al. Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery. *Shock*. 1998; 9 (4): 235–240.
71. *Lindenauer P. K., Pekow P., Wang K.* et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *The Journal of the American Medical Association*. 2004; 291 (17): 2092–2099.
72. *Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H., Rosenberg J.* Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Annals of Surgery*. 2003; 238 (5): 651–660.
73. *Женило В. М., Михно И. В.* Влияние операционного стресса на развитие инфекционно-воспалительных осложнений у рожениц с гестозом средней степени тяжести. *Общая реаниматология*. 2005; 1 (1): 18–19.
74. *McDonald R. K., Evans F. T., Weise V. K.* et al. Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 1959; 125 (3): 241–247.
75. *Hall G. M., Young C., Holdcroft A., Alaghband-Zadeh J.* Substrate mobilisation during surgery. A comparison with halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 1978; 33 (10): 924–930.
76. *Klingstedt C., Giesecke K., Hamberger B., Janberg P.-O.* High- and low-dose fentanyl anaesthesia, circulatory and catecholamine responses during cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 1987; 59 (2): 184–188.
77. *Crosier T. A., Muller J. E., Quittcat D.* et al. Effect of anaesthesia on the Cytokine response to abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1994; 72 (3): 280–285.
78. *Taylor N. M., Lacoumenta S., Hall G. M.* Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia*. 1997; 52 (2): 112–115.
79. *Lundgren L., Yli-Hankala A., Randell T.* et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thio-pentone. *British Journal of Anaesthesia*. 1993; 70 (3): 306–310.

80. Carli F, Ronzoni G, Webster J. et al. The independent metabolic effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993; 37 (7): 672–678.
81. Кутиаишвили И. З., Буров Н. Е., Срибный И. В. и др. Послеоперационная динамика уровня цитокинов в крови в зависимости от использованных вариантов общей анестезии. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (4): 27–33.
82. Desborough J. P., Hall G. M., Hart G. R., Burrin J. M. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion after upper abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 67 (4): 390–396.
83. Crozier T. A., Beck D., Schlager M. et al. Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology*. 1987; 66 (5): 628–635.
84. Mertes N., Goetters C., Kuhlmann M., Zander J. F. Postoperative alpha 2 adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 82 (2): 258–263.
85. Metz S. A., Halter J. B., Robertson R. P. Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha adrenergic pathways. *Diabetes*. 1978; 27 (5): 554–562.
86. Risdahl J. M., Khanna K. V., Peterson P. K., Molitor T. W. J. Opiates and infection. *Journal of Neuroimmunology*. 1998; 83 (1): 4–18.
87. Осипова Н. А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной анальгезии. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; 5: 11–15.
88. Chambrier C., Chassard D., Bienvenu J. et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Annals of Surgery*. 1996; 224 (2): 178–182.
89. Овечкин А. М., Ефременко И. В. Нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационном периоде: новые возможности и перспективы применения. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2011; 5 (3): 5–13.
90. Федоровский Н. М., Косаченко В. М., Корсунский С. Б. Эпидуральная анестезия ропивакаином у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник интенсивной терапии*. 2002; 1: 70–74.
91. Глуценко В. А., Варганов Е. Д. Применение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при реконструктивно-пластических операциях в гинекологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 4: 36–39.
92. Страшнов В. И., Забродин О. Н., Бандар А. и др. Адекватность сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при верхнеабдоминальных операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 4: 30–33.
93. Narukuni 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.
94. Yokoyama M., Itano Y., Katayama H. et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 101 (5): 1521–1527.
95. Романова Т. А. Сравнительный анализ методов контролируемой пациентом анальгезии в абдоминальной хирургии: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова. Москва. 2007; 138 с.
96. Шуруп 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): 21–27.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Волошин А. Г., Николаев В. В., Буянтян К. А. Иммуниет и цитокиновый статус после операций на толстой кишке. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 2: 38–42.
101. Попов К. В., Григорьев Е. В. Комбинированная эпидуральная анестезия в онкохирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (2): 26–32.
102. 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.
103. Косаченко В. М., Молчанов И. В. Сравнительный анализ влияния различных методов анестезии на цитокиновый статус лиц преклонного возраста при абдоминальных операциях. *Клиническая анестезиология и реаниматология*. 2008; 5 (5): 9–12.
104. 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): 46–50.
105. Richardson J., Sabanathan S., Jones J. et al. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 83 (3): 387–392.
106. 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.
107. 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): 34–38.
108. Марченков Ю. В., Рябчиков М. М., Шульгин М. А. Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями легких. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 32–37.
109. Молчанов И. В., Осипов С. А., Филичкин А. С. Интраплевральная блокада в хирургии желчевыводящих протоков. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2007; 1 (1): 29–35.
110. Уваров Д. Н., Левин А. В., Антипин Э. Э. и др. Эффективность и безопасность введения местных анестетиков в операционную рану после операций на органах нижнего этажа брюшной полости. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 2 (4): 21–27.
111. McDonnell J. G., O'Donnell B., Curley G. et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (1): 193–197.
112. Thornton P. C., Buggy D. J. Local anaesthetic wound infusion for acute postoperative pain: a viable option? *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107 (5): 656–658.

113. Freise H., Van Aken H. K. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107 (6): 859–868.
114. Дзядзько А. М., Болонкин Л. С., Козич П. В. и др. Опыт применения блокады поперечного пространства живота. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011; 5 (1): 10–16.
115. Ginosar Y., Riley E. T., Angst M. S. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97 (5): 1428–1438.
116. 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.
117. 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.
118. Wheatley R. G., Schug S. A., Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1): 47–61.
119. 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.
120. 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.
121. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101 (6): 781–787.
122. Volk T., Schenk M., Voigt K. et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 98 (4): 1086–1092.
123. Hjortso N.-C., Christensen N. J., Andersen T., Kehlet H. Effects of the extradural administration of local anaesthetic agents and morphine on the urinary excretion of cortisol, catecholamines and nitrogen following abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1985; 57 (4): 400–406.
124. Пырегов А. В. Влияние эпидуральной инфузии ропивакаина на концентрацию некоторых цитокинов в плазме беременных с тяжелой преэклампсией. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010; 4 (1): 27–30.
125. 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.
126. Любошевский П. А., Забусов А. В. Регионарная анестезия в ограничении метаболических и воспалительных изменений при абдоминальных операциях. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 31–34.
127. 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.
128. 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.
129. Ледяйкин В. И., Пятаев Н. А. Влияние эпидуральной анальгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 27–31.
130. Segawa H., Mori K., Kasai K. et al. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 82 (6): 1215–1224.
131. Hollmann M. W., Wiecek K. S., Berger A., Durieux M. E. Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with G α (q) protein function. *Molecular Pharmacology*. 2001; 59 (2): 294–301.
132. Hollmann M. W., Durieux M. E. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93 (3): 858–875.
133. 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.
134. 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.
135. Любошевский П. А., Забусов А. В. Регионарная анестезия и анальгезия в коррекции метаболических нарушений при абдоминальных операциях. *Московский хирургический журнал*. 2010; 2: 30–35.
136. Webster J., Barnard M., Carli F. Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spinal. *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 67 (4): 467–469.
137. Мальков О. А., Мороз В. В., Долгих В. Т. и др. Влияние послеоперационного раннего энтерального питания на гемодинамику, кислородный и нутритивный статус пациентов со злокачественными поражениями толстой кишки с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 3: 46–49.
138. Osland E., Yunus R. M., Khan S. et al. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: A meta-analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2011; 35 (4): 473–487.

References

1. Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1): 62–72.
2. Desborough J. P. The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85 (1): 109–117.
3. Ovechkin A. M. Surgical stress response, its pathophysiological meaning and ways of modulation. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008; 2: 49–62. (in Russian).
4. Schricker T., Lattermann R. Strategies to attenuate the catabolic response to surgery and improve perioperative outcomes. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2007; 54 (6): 414–419.
5. Gorobets E. S. Principles of anesthesia for abdominal oncological surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2009; 2: 32–42. (In Russian).
6. de Oliveira, G. S., Ahmad S., Schink J. C. et al. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2011; 36 (3): 271–277.
7. Wrigge H., Uhlig U., Zinserling J. et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 98 (3): 775–781.

8. White P. E., Kehlet H., Neal J. M. et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (6): 1380–1396.
9. Schricker T., Carli F., Schreiber M. et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2000; 90 (2): 450–454.
10. Liu S. S., Wu C. L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (3): 689–702.
11. Pöpping D. M., Elia N., Van Aken H. K. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery*. 2014; 259 (6): 1056–1067.
12. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1989; 63 (2): 189–195.
13. Jawa R. S., Anillo S., Huntoon K. et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care. Part II: clinical implications. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 273–287.
14. Nicholson G., Hall G. M., Burrin J. M. Peri-operative steroid supplementation. *Anaesthesia*. 1998; 53 (11): 1091–1094.
15. Schricker T., Berroth A., Pfeiffer U. et al. Influence of vaginal versus abdominal hysterectomy on perioperative glucose metabolism. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 83 (5): 991–995.
16. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78 (5): 606–667.
17. Yoo K. Y., Hwang J. H., Jeong S. T. et al. Anesthetic requirements and stress hormone responses in spinal cord-injured patients undergoing surgery below the level of injury. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 102 (4): 1223–1228.
18. Lyons F. M., Meeran K. The physiology of the endocrine system. *International Anesthesiology Clinics*. 1997; 35 (4): 1–21.
19. McGuinness O. P., Shau V., Benson E. M. et al. Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 1997; 273 (4): E674–E681.
20. Christ-Crain M., Jutla S., Widmer I. et al. Measurement of serum free cortisol shows discordant responsivity to stress and dynamic evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92 (5): 1729–1735.
21. Thorell A., Nygren J., Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolism Care*. 1999; 2 (1): 69–78.
22. Schricker T., Carli F., Schreiber M. Time of peritoneal cavity exposure influences postoperative glucose production. *Canadian Journal of Anesthesia*. 1999; 46 (4): 352–358.
23. Thorell A., Efendic S., Gutniak M. et al. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *The European Journal of Surgery*. 1993; 159 (11–12): 593–599.
24. Brandi L. S., Frediani M., Oleggini M. et al. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clinical Science*. 1990; 79 (5): 443–450.
25. Umpierrez G. E., Isaacs S. D., Bazargan N. et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87 (3): 978–982.
26. Anderson R. E., Klerdal K., Ivert T. et al. Are even impaired fasting glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1513–1518.
27. Székely A., Levin J., Miao Y. et al. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011; 142 (2): 430–437.
28. Nikoda V. V., Bondarenko A. V., Scherbakova G. N. et al. Continuous monitoring of glucose in patients after major surgery on gastrointestinal tract. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2011; 5: 48–51. (In Russian).
29. Obukhova O. A., Kashiya Sh. R., Kurmukov I. A., Saltanov A. I. Hyperglycemia in critically ill patients: possible ways to solve the problem. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2008; 3: 39–42. (In Russian).
30. Akhtar S., Barash P. G., Inzucchi S. E. Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 110 (2): 478–497.
31. Cooney R. N., Owens E., Slaymaker D., Vary T. C. Prevention of skeletal muscle catabolism in sepsis does not impair visceral protein metabolism. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 1996; 270 (4): E621–E626.
32. Lobo D. N. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004; 63 (3): 453–466.
33. Fischer M., Matsuo K., Gonen M. et al. Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*. 2010; 252 (6): 952–958.
34. Futier E., Constantin J.-M., Petit A. et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery. A prospective randomized trial. *Archives of Surgery*. 2010; 145 (12): 1193–1200.
35. Serov V. V., ed., Paukov V. S., ed., *Inflammation [Vospalenie]*. Moscow: Meditsina; 1995. (In Russian).
36. Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R. Overview. In: Gallin J. I., Goldstein I. M., Snyderman R., eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. New York: Raven Press. 1988: 1–3.
37. Paul W. E., Seder R. A. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell*. 1994; 76 (2): 241–251.
38. Sheeran P., Hall G. M. Cytokines in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1997; 78 (2): 201–219.
39. Choileain N. N., Redmond H. P. Cell response to surgery. *Archives of Surgery*. 2006; 141 (11): 1132–1140.
40. Kuz'min V. V., Gusev E. Yu., Yurchenko L. N. Systemic inflammatory response reaction in postoperative period in patients with atherosclerotic gangrene of lower extremities. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; 3: 32–35. (In Russian).
41. Golubev A. M., Smelya T. V., Moroz V. V. et al. Proinflammatory cytokines in pneumonias of different genesis. *Obschaya reanimatologiya*. 2007; 3: 72–76. (In Russian).
42. Bone R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine*. 1996; 125 (8): 680–687.
43. De Pablo R., Monserrat J., Reyes E. et al. Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26 (2): 125–132.
44. 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.
45. Lee J. W., Shahzad M. M. K., Lin Y. G. et al. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15 (8): 2695–2702.
46. März P., Cheng J. G., Gadiant R. A. et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998; 95 (6): 3251–3256.

47. De Jongh R. F., Vissers K. C., Meert T. F. et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 96 (4): 1096–1103.
48. Agelaki S., Tsatsanis C., Gravanis A., Margioris A. N. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infection and Immunity*. 2002; 70 (11): 6068–6074.
49. Levit D. A., Leiderman I. N. Acute catabolic condition during systemic inflammatory response syndrome of different etiology. An attempt of clinical analysis. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2006; 2: 9–14. (In Russian).
50. Tsigos C., Papanicolaou D. A., Kyrou I. et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82 (12): 4167–4170.
51. Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Møller K. et al. Influence of TNF- and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2006; 291 (1): E108–E114.
52. Dandona P., Chaudhuri A., Ghanim H., Mohanty P. Insulin as an Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Modulator. *Journal of American College of Cardiology*. 2009; 53 (5): S14–S20.
53. Esposito K., Nappo F., Marfella R. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106 (2): 2067–2072.
54. Rang H. P., Urban L. New molecules in analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1995; 75 (2): 145–156.
55. Sommer C. Zytokine bei neuropathischen Schmerzen. *Anaesthesist*. 2001; 50 (6): 416–426.
56. Abramov Yu. B. Immune aspects of central pain mechanisms. *Bol'*. 2009; 4: 2–4. (In Russian).
57. Ershov E. N., Polushin Yu. S., Khalikov A. D., Mordovin V. V. Comparative assessment of general and combined anesthesia during some surgical procedures. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011; 4: 37–44. (In Russian).
58. Kanno H., Kiyama T., Fujita I. Laparoscopic surgery improves blood glucose homeostasis and insulin resistance following distal gastrectomy for cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009; 33 (6): 686–690.
59. Visser L., Zuurbier C. J., Hoek F. J. Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95 (4): 448–457.
60. Dorofeev O. V., Kitiashvili I. Z. The dynamics of humoral factors of immunity during perioperative nutritional support. *Obschaya reanimatologiya*. 2007; 5–6: 188–191. (In Russian).
61. Donatelli F., Schrickler T., Parrella P. et al. Intraoperative infusion of amino acids induces anabolism independent of the type of anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2006; 103 (6): 1549–1556.
62. Soop M., Nygren J., Myrenfors P. et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2001; 280 (4): E576–E583.
63. Tepaske R. Immunonutrition. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 1997; 10 (2): 86–91.
64. Butrov A. V., Borisov A. Yu. Using of medication “Depriven” in parenteral nutrition postoperatively in patients with acute patients with acute adhesive small bowel obstruction. *Novosti anesteziologii i reanimatologii*. 2005; 4: 51–56 (In Russian).
65. Saltanov A. I. Several aspects of nutritional support in oncology. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2005; 1: 28–31. (In Russian).
66. Shestopalov A. E., Pas'ko V. G. Effectiveness of additional intravenous injection of glutamine during correction of metabolic disorders in patients with severe combined trauma. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2010; 5: 25–44. (In Russian).
67. Hart D., Wolf S., Chinkes D. et al. Beta-blockade and growth hormone after burn. *Annals of Surgery*. 2003; 4: 450–457.
68. Auerbach A. D., Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287 (11): 1435–1444.
69. Moesgaard F., Jensen L. S., Christiansen P. M. et al. The effect of ranitidine on postoperative infectious complications following emergency colorectal surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Inflammation Research*. 1998; 47 (1): 12–17.
70. Hoffmann H., Markewitz A., Kreuzer E. et al. Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardio-thoracic surgery. *Shock*. 1998; 9 (4): 235–240.
71. Lindenauer P. K., Pekow P., Wang K. et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *The Journal of the American Medical Association*. 2004; 291 (17): 2092–2099.
72. Bisgaard T., Klarskov B., Kehlet H., Rosenberg J. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Annals of Surgery*. 2003; 238 (5): 651–660.
73. Zhenilo V. M., Mikhno I. V. Influence of surgical stress on developing of infectious-inflammatory complications in parturients with moderate gestosis. *Obschaya reanimatologiya*. 2005; 1: 18–19. (In Russian).
74. McDonald R. K., Evans F. T., Weise V. K. et al. Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 1959; 125 (3): 241–247.
75. Hall G. M., Young C., Holdcroft A., Alaghband-Zadeh J. Substrate mobilisation during surgery. A comparison with halothane anaesthesia. *Anaesthesia*. 1978; 33 (10): 924–930.
76. Klingstedt C., Giesecke K., Hamberger B., Janberg P.-O. High- and low-dose fentanyl anaesthesia, circulatory and catecholamine responses during cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 1987; 59 (2): 184–188.
77. Crosier T. A., Muller J. E., Quittcat D. et al. Effect of anaesthesia on the Cytokine response to abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1994; 72 (3): 280–285.
78. Taylor N. M., Lacoumenta S., Hall G. M. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia*. 1997; 52 (2): 112–115.
79. Lundgren L., Yli-Hankala A., Randell T. et al. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *British Journal of Anaesthesia*. 1993; 70 (3): 306–310.
80. Carli F., Ronzoni G., Webster J. et al. The independent metabolic effects of halothane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1993; 37 (7): 672–678.
81. Kitiashvili I. Z., Burov N. E., Sribny I. V. et al. Postoperative dynamics of cytokine blood level depending on applied variants of general anaesthesia. *Tsytokiny i vospalenie*. 2005; 4 (4): 27–33. (In Russian).
82. Desborough J. P., Hall G. M., Hart G. R., Burren J. M. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion after upper abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 67 (4): 390–396.
83. Crozier T. A., Beck D., Schlager M. et al. Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology*. 1987; 66 (5): 628–635.

84. *Mertes N., Goetters C., Kuhlmann M., Zander J. F.* Postoperative alpha 2 adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 82 (2): 258–263.
85. *Metz S. A., Halter J. B., Robertson R. P.* Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha adrenergic pathways. *Diabetes*. 1978; 27 (5): 554–562.
86. *Risdahl J. M., Khanna K. V., Peterson P. K., Molitor T. W. J.* Opiates and infection. *Journal of Neuroimmunology*. 1998; 83 (1): 4–18.
87. *Osipova N. A.* Antinociceptive components of general anesthesia and postoperative analgesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1998; (5): 11–15. (In Russian).
88. *Chambrier C., Chassard D., Bienvenu J.* et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment. *Annals of Surgery* 1996; 224 (2): 178–182.
89. *Ovechkin A. M., Efremenko I. V.* Nonsteroid anti-inflammatory drugs in postoperative period: new possibilities and perspectives of applying. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2011; 5 (3): 5–13. (In Russian).
90. *Fedorovskiy N. M., Kosachenko V. M., Korsunsky S. B.* Epidural anesthesia with ropivacain in aged and old patients. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2002; (1): 70–74. (In Russian).
91. *Gluschenko V. A., Varganov E. D.* Using of combined spinal-epidural anesthesia during reconstructive-plastic surgery in gynecology. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2006; (4): 36–39. (In Russian).
92. *Strashnov V. I., Zabrodin O. N., Bandar A.* et al. Adequacy of combined spinal-epidural anesthesia during upper abdominal surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2006; (4): 30–33.
93. *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.
94. *Yokoyama M., Itano Y., Katayama H.* et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2005; 101 (5): 1521–1527.
95. *Romanova T. L.* Comparative analysis of patient-controlled analgesia method in abdominal surgery. *Diss. Moscow*; 2007. (In Russian).
96. *Shurov A. V., Ilyuzhevich G. V., Prushak A. V.* The influence of different anesthesia methods on endocrine-metabolic link of surgical stress response. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008; 2 (1): 21–27. (In Russian).
97. *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.
98. *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.
99. *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.
100. *Voloshin A. G., Nikoda V. V., Bunyatyan K. A.* Immunity and cytokine status after large bowel surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2011; 2: 38–42. (In Russian).
101. *Popov K. V., Grigoriev E. V.* Combined epidural anesthesia in oncology. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008; 2 (2): 26–32. (In Russian).
102. *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.
103. *Kosachenko V. M., Molchanov I. V.* Comparative analysis of influence of different anesthesia methods on cytokine status in aged patients during abdominal surgery. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; 5 (5): 9–12. (In Russian).
104. *Khrenov Yu. V., Karpun N. A., Moroz V. V.* Thoracic paravertebral block as a component of general anesthesia during surgical treatment of unstable angina. *Obschaya reanimatologiya*. 2009; 5 (4): 46–50. (In Russian).
105. *Richardson J., Sabanathan S., Jones J.* et al. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *British Journal of Anaesthesia*. 1999; 83 (3): 387–392.
106. *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.
107. *Makarov O. V., Osipov S. A.* Combination of paravertebral blockade and general anesthesia with sevofluran in patient with high surgical-anesthesiological risk. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2011; 5 (3): 34–38. (In Russian).
108. *Marchenkov Yu. V., Ryabchikov M. M., Shulgin M. A.* Comparative characteristic of different types of postoperative analgesia in patients with lung cancer diseases. *Obschaya reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 32–37.
109. *Molchanov I. V., Osipov C. A., Filichkin A. S.* Intrapleural blockade in bile ducts surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2007; 1 (1): 29–35. (In Russian).
110. *Uvarov D. N., Levin A. V., Antipin E. E.* et al. Effectiveness and safety of injection of local anesthetics into operational wound after lower abdominal surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008; 2 (4): 21–27. (In Russian).
111. *McDonnell J. G., O'Donnell B., Curley G.* et al. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104 (1): 193–197.
112. *Thornton P. C., Buggy D. J.* Local anaesthetic wound infusion for acute postoperative pain: a viable option? *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107 (5): 656–658.
113. *Freise H., Van Aken H. K.* Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 107 (6): 859–868.
114. *Dziadzko A. M., Bolonkin L. S., Kozich P. V.* et al. An experience of applying of TAP-block. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2011; 5 (1): 10–16. (In Russian).
115. *Ginosar Y., Riley E. T., Angst M. S.* The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesthesia & Analgesia*. 2003; 97 (5): 1428–1438.
116. *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.
117. *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.
118. *Wheatley R. G., Schug S. A., Watson D.* Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87 (1): 47–61.
119. *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.

120. 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.
121. Ahlers O., Nachtigall I., Lenze J. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101 (6): 781–787.
122. Volk T., Schenk M., Voigt K. et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 98 (4): 1086–1092.
123. Hjortso N.-C., Christensen N. J., Andersen T., Kehlet H. Effects of the extradural administration of local anaesthetic agents and morphine on the urinary excretion of cortisol, catecholamines and nitrogen following abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 1985; 57 (4): 400–406.
124. Pyregov A. V. Effect of epidural infusion of ropivacain on plasma level of several cytokines in pregnant women with severe preeclampsia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2010; 4 (1): 27–30. (In Russian).
125. 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.
126. Lyuboshevskiy P. A., Zabusov A. V. Regional anesthesia in restriction of metabolic and inflammatory changes during abdominal surgery. *Obschaya reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 31–34. (In Russian).
127. 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.
128. 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.
129. Lediykin V. I., Pyataev N. A Influence of epidural analgesia on hemodynamics and stress markers during orthopedic surgery in children. *Obschaya reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 27–31. (In Russian).
130. Segawa H., Mori K., Kasai K. et al. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1996; 82 (6): 1215–1224.
131. Hollmann M. W., Wiecek K. S., Berger A., Durieux M. E. Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with Galpha (q) protein function. *Molecular Pharmacology*. 2001; 59 (2): 294–301.
132. Hollmann M. W., Durieux M. E. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93 (3): 858–875.
133. 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.
134. 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.
135. Lyuboshevskiy P. A., Zabusov A. V. Regional anesthesia and analgesia in correction of metabolic disorders during abdominal surgery. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2010; 2: 30–35. (In Russian).
136. Webster J., Barnard M., Carli F. Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spinal. *British Journal of Anaesthesia*. 1991; 67 (4): 467–469.
137. Mal'kov O. A., Moroz V. V., Dolgih V. T. et al. Influence of early postoperative enteral nutrition on hemodynamics? Oxygen and nutritional status of patients with large bowel cancer with concomitant type 2 diabetes. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; (3): 46–49. (In Russian).
138. Osland E., Yunus R. M., Khan S. et al. Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: A meta-analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2011; 35 (4): 473–487.