

Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции

А. М. Овечкин

Москва

Surgical stress-response, its pathophysiological significance and methods of modulation

A. M. Ovechkin

Moscow

В настоящее время целый ряд хирургических вмешательств все еще сопровождается недопустимо высокой частотой послеоперационных осложнений и летальных исходов. Детальная оценка факторов, определяющих удлинение сроков послеоперационной реабилитации (Kehlet H., 1997; Kehlet H., Wilmore D., 2002), выявила, что хирургический стресс-ответ (эндокринный, метаболический и воспалительный) является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, легочная дисфункция, увеличение потребности миокарда в кислороде, парез ЖКТ, дисбаланс коагуляции и фибринолиза).

Периоперационная модуляция хирургического стресс-ответа, вероятно, является наиболее актуальной задачей анестезиологии XXI в.

Классический комплексный ответ организма на травму впервые был описан в 30-х гг. прошлого века Cuthbertson, который выделил в нем начальную гиподинамическую фазу, длящуюся около 12 ч, и вторичную гипердинамическую (катаболическую) фазу, которая при неосложненном течении заболевания продолжается около 10 дней. Описание Cuthbertson, равно как и вышеупомянутая классификация, в настоящее время представляет чисто исторический интерес, поскольку на протяжении всего периоперационного периода

пациент подвергается мощному медикаментозному воздействию, оказывающему модулирующее влияние на различные звенья хирургического стресс-ответа.

В настоящее время под хирургическим стресс-ответом понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных изменениями метаболизма и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой (табл. 1).

Эндокринно-метаболический ответ

Эндокринный ответ активируется афферентными стимулами из операционной раны, проходящими по сенсорным волокнам задних корешков спинного мозга, восходящим трактам спинного мозга в супраспинальные центры. Роль нервной системы была продемонстрирована в классических экспериментах Egdahl (1959), исследовавшего адренокортикоидный ответ на травму конечности у собак с иннервированными и денервированными конечностями. У животных с интактным седалищным нервом хирургическая или ожоговая травма конечности вызывала немедленное и стойкое повышение концентрации гормонов надпочечников в крови. Если нерв был пересечен сразу же после травмы, происходило быстрое

Таблица 1. Системный ответ организма на хирургическую травму

Эндокринный стресс-ответ	Системный воспалительный (иммунный) ответ
<ul style="list-style-type: none"> • Активация симпатической нервной системы • Секреция гормонов гипофиза • Инсулинорезистентность 	<ul style="list-style-type: none"> • Продукция цитокинов • Реакция острой фазы • Нейтрофильный лейкоцитоз • Пролиферация лимфоцитов

снижение гормонального уровня. У тех животных, которым нерв пересекли до операции или ожоговой травмы, концентрация гормонов вообще не повышалась.

При хирургической травме соматические импульсы из раны достигают гипоталамуса, что вызывает выброс гипоталамических рилизинг-гормонов, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию гормонов передней и задней доли гипофиза. Синтезируемый гипофизом адренокортикотропный гормон (АКТГ) появляется в результате метаболизма его предшественника проопиомеланокортина. Соматотропный гормон (СТГ) и пролактин также секретируются в избыточных количествах в ответ на хирургическую стимуляцию.

Травма и боль параллельно активируют вегетативную нервную систему. Наиболее значимую роль в механизмах стресс-ответа играет активация симпатического компонента вегетативной нервной системы, результатом которой является увеличение секреции норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях и повышение концентрации циркулирующего адреналина за счет стимуляции его выработки надпочечниками.

Гормональная секреция. Хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции АКТГ и кортизола (табл. 2). **Кортизол** играет наиболее значимую роль в ответе организма на хирургическую травму.

Секреция кортизола корковым слоем надпочечников быстро увеличивается сразу же после начала операции за счет стимулирующего влияния АКТГ. С исходного уровня около 400 нмоль/л концентрация кортизола повышается до максимума в течение 4–6 ч и может достичь уровня > 1500 нмоль/л, в зависимости от тяжести хирургической травмы. Уровень плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс.

Кортизол оказывает комплексное действие на промежуточный метаболизм углеводов, жиров

и белков, стимулирует глюконеогенез, усиливает протеолиз и синтез аланина, сенсibiliзирует жировую ткань к действию липолитических гормонов (гормон роста и катехоламины). Кроме того, кортизол оказывает противовоспалительное действие, подавляя синтез лейкотриенов.

Плазменный уровень **катехоламинов** (норадреналин, адреналин и дофамин) повышается за счет включения различных стрессирующих факторов, таких как гипотермия, гипотензия, страх и т. д. Обширные операции на органах брюшной полости и грудной клетки, сочетанные травмы ассоциируются со значительным увеличением плазменной концентрации и адреналина, и норадреналина, в то время как для операций на органах малого таза характерно изолированное повышение концентрации адреналина. Адренергическая активация начинается с момента кожного разреза, при этом выбор метода анестезии оказывает существенное влияние на уровень секреции катехоламинов во время операции. Катехоламины инициируют разрушение гликогена в печени и мышцах, результатом чего является повышение плазменного уровня глюкозы и лактата, а также мобилизация свободных жирных кислот из жировых депо. Концентрация инсулина в послеоперационном периоде остается на нормальном уровне или несколько повышается, не соответствуя, однако, степени гипергликемии.

Инсулин – основной анаболический гормон, подавляющий катаболизм белков и липолиз. Концентрация инсулина может снизиться сразу после индукции анестезии и далее, по ходу операции, дефицит секреции инсулина сочетается с катаболической гипергликемической реакцией организма. Отчасти это обусловлено α -адренергическим торможением секреции β -клеток, кроме того, в периоперационном периоде развивается резистентность клеток к инсулину. Инсулинорезистентность является составной частью катаболической реакции организма на обширные хирургические вмешательства, она

Таблица 2. Гормональный ответ на хирургическую травму

Эндокринная железа	Гормоны	Изменения секреции в ответ на хирургическую травму
Передний гипофиз	АКТГ Соматотропный гормон (СТГ)	Увеличение Увеличение
Задний гипофиз	АДГ	Увеличение
Кора надпочечников	Кортизол Альдостерон	Увеличение Увеличение
Поджелудочная железа	Инсулин	Чаще уменьшение

Таблица 3. Суммарное влияние стресс-гормонов на белковый метаболизм

Гормон	Распад белка	Синтез белка	Потери азота	Интенсивность метаболизма
Тиреоидные гормоны	↑	–	↑	↑↑
Кортизол	↑	–	↑	↑
Глюкагон	↑	–	↑	↑
Инсулин	↓↓	–	↓	–
Адреналин	↓	–	–	↑↑

обусловлена послеоперационным повышением количества циркулирующих в плазме катаболических гормонов, повышающих глюконеогенез, а также снижением потребления глюкозы периферическими тканями. Наиболее высокая степень инсулинорезистентности чаще всего регистрируется на 2-е сут после операции у пациентов, перенесших операции на верхнем этаже брюшной полости, и возвращается к норме в течение 3 нед (Thorelli A. et al., 1993).

Метаболические последствия эндокринного ответа. Общий метаболический эффект гормональных изменений, обусловленных хирургической травмой, заключается в усилении процессов катаболизма с мобилизацией субстратов энергии, а также задержкой воды и солей.

Водно-электролитные изменения направлены на сохранение адекватного объема циркулирующей жидкости. Стимуляция выработки АДГ обеспечивает задержку воды за счет увеличения концентрационной функции почек. Повышенный уровень АДГ сохраняется в течение 3–5 дней после операции и зависит от ее травматичности.

Продукция глюкозы увеличивается за счет гликогенолиза в печени, индуцируемого симпатической адренергической стимуляцией. Глюконеогенез также стимулируется контррегуляторными гормонами. Гликогенолиз приводит к увеличению продукции лактата и пирувата в мышцах, которые в печени могут быть переработаны в глюкозу. Повышение концентрации глюкозы в крови во время операции пропорционально интенсивности хирургической травмы. В частности, при малых операциях изменения незначительны, а, например, при вмешательствах на органах грудной клетки концентрация глюкозы повышается до 10–12 ммоль/л (при кардиохирургических операциях до 15 ммоль/л) и остается увеличенной в течение > 24 ч. Неблагоприятное влияние послеоперационной гипергликемии связано с увеличением вероятности инфицирования раны и ее замедленным заживлением. Есть

данные об увеличении частоты медиастинитов у пациентов, оперированных на органах грудной клетки, имевших повышенный уровень глюкозы крови в послеоперационном периоде (Wallace L., 1996). По данным G. Umpierrez и соавт. (2002), повышение плазменной концентрации глюкозы > 11 ммоль/л ассоциируется с 8-кратным повышением риска внутрибольничного летального исхода.

В послеоперационном периоде усилены липолиз и утилизация жиров, являющихся основными источниками энергии. При этом повышается плазменная концентрация глицерола и жирных кислот. Высокий уровень глюкагона и катехоламинов способствует усиленному окислению жирных кислот с образованием кетоновых тел, которые могут использоваться тканями организма в качестве источников энергии.

Повышенная секреция кортизола стимулирует белковый катаболизм. Страдают преимущественно скелетные мышцы, что приводит к выраженной послеоперационной потере веса и мышечной слабости. Обширные операции сопровождаются ускоренным разрушением белка, особенно при возникновении инфекционных осложнений (табл. 3). При этом отмечается значительная потеря азота с мочой, усиленное высвобождение аминокислот как из травмированных, так и интактных тканей с торможением их захвата мышцами. Свободные аминокислоты транспортируются в печень, где частично перерабатываются в глюкозу и служат материалом для синтеза белка.

Отрицательный азотистый баланс в период катаболической фазы послеоперационного периода – результат нарушенного равновесия между синтезом и распадом белка. Сдвиг этого баланса в сторону распада является результатом активации одного или нескольких элементов классического гормонального стресс-ответа.

Системный воспалительный ответ

Воспалительный ответ является системной реакцией организма на тканевое повреждение или иной патогенный фактор, а также необходимым условием структурно-функционального восстановления поврежденной ткани. Однако он представляет собой «обоюдоострый меч». Избыточная генерация провоспалительных импульсов, которая имеет место в ряде клинических ситуаций, усугубляет процессы тканевого повреждения за счет массивного высвобождения медиаторов воспаления. Высвобождение из тучных клеток вазоактивных медиаторов (гистамин, лейкотриены), а также тромбоцитарных и плазменных компонентов (брадикинин) вызывает вазодилатацию и усиливает сосудистую проницаемость, что обуславливает формирование классических признаков воспаления (покраснение, отек, болезненность).

Локальная воспалительная реакция проявляется вазодилатацией, просачиванием жидкой части крови из капилляров, формированием тромбов, высвобождением и мобилизацией к ране значительного количества лизосомальных ферментов, вазоактивных аминов, простагландинов, гранулоцитов и мононуклеарных клеток.

Активированные лейкоциты, в частности моноциты, а также локальные фибробласты и эндотелиальные клетки продуцируют цитокины. Кроме того, нейтрофилы генерируют активные метаболиты кислорода (O_2^- , H_2O_2 , OH и $HOCl$), используя НАДФ-оксидазу или миелопероксидазные ферментные комплексы. Образование свободных радикалов увеличивает потребление кислорода, данный феномен получил название «респираторного всплеска».

Цитокины играют основную роль в реализации воспалительного ответа на хирургическую травму. Это группа низкомолекулярных гликопротеинов, включающая в себя интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны (ИТФ). Локальное высвобождение цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), -6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО) координирует локальный воспалительный ответ в месте повреждения, индуцируя хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. Кроме того, эти же цитокины являются медиаторами системного ответа, они индуцируют лихорадку и реакцию острой фазы, мобилизуют нейтрофилы из костного мозга и вызывают пролиферацию лимфоцитов. Действие цитокинов имеет комплексный, в определенной степени взаимообусловленный характер. В частности, ИЛ-1 индуцирует продукцию ИЛ-6.

Цитокины оказывают и локальный, и системный эффект за счет активации специфических рецепторов. ФНО является известным медиатором септического шока. ИЛ-1 действует как эндогенный пироген и вызывает мышечный протеолиз.

Продукция цитокинов отражает травматичность хирургического вмешательства. Так, она минимальна при лапароскопических вмешательствах и максимальна при протезировании суставов, больших сосудистых и абдоминальных операциях. После подобных вмешательств концентрация цитокинов достигает максимума к 24 ч и остается повышенной на протяжении 48–72 ч послеоперационного периода.

Малоинвазивные (эндоскопические) вмешательства сопровождаются меньшей тканевой травмой, чем открытые операции, поэтому после них не наблюдается повышения плазменной концентрации биохимических маркеров воспаления, таких как ИЛ-6 и белки острой фазы. Однако интересно отметить, что классический метаболический стресс-ответ (катехоламины, кортизол и глюкоза) на абдоминальные вмешательства (холецистэктомия) существенно не снижается при снижении травматичности операции. Это свидетельствует о том, что стимулы, индуцирующие стресс-ответ, исходят из висцеральных и перитонеальных афферентных нервных волокон, а не только из брюшной стенки.

В последние годы установлена значительная взаимозависимость нейроэндокринной и медиаторной цитокиновой систем. Назначение провоспалительных цитокинов усиливает секрецию АКТГ, кортикостероидов и катехоламинов, т. е. увеличивает интенсивность эндокринного стресс-ответа. В свою очередь, активация гормонального стресс-ответа оказывает стимулирующее влияние на продукцию цитокинов. Таким образом, взаимодействие этих систем имеет черты биологической связи. При обширных хирургических вмешательствах выраженный гормональный и воспалительный стресс-ответ способен истощить метаболические резервы организма.

Модуляция эндокринно-метаболического стресс-ответа. Влияние метода анестезии и анальгезии

Общая анестезия

Из препаратов, применяемых для индукции анестезии, плазменную концентрацию кортизола умеренно снижают бензодиазепины, которые

оказывают угнетающее влияние на его продукцию (Burrin J. et al., 1991).

Опиоиды в высоких дозах снижают выраженность большинства компонентов гормонального ответа на обширную хирургическую травму. Известно, что они подавляют секрецию гипоталамических и гипоталамических гормонов. Тормозной эффект морфина проявляется на уровне гипоталамуса. Морфин снижает выброс АКТГ, а значит, и кортизола в нормальных и стрессовых условиях. Доказательством этого факта является гемодинамическая стабильность, достигаемая использованием больших доз опиоидных анальгетиков при кардиохирургических операциях. Большие дозы морфина (4 мг/кг) блокируют секрецию СТГ и подавляют выброс кортизола до начала искусственного кровообращения. Фентанил (50–100 мкг/кг), суфентанил (20 мкг/кг) и альфентанил (1,4 мг/кг) подавляют секрецию гормонов гипоталамуса на начальных этапах операций (Desborough J., 1989). Правда, этот эффект нестойкий и прекращается с окончанием введения опиоидов. После начала искусственного кровообращения физиологические изменения столь глубоки, что гипоталамо-гипоталамический ответ не может быть полностью подавлен опиоидами.

При операциях на нижнем этаже брюшной полости фентанил в дозе 50 мкг/кг подавляет секрецию СТГ, кортизола и гликемические изменения в тех случаях, когда он введен во время индукции анестезии, использование той же дозы спустя 60 мин после начала операции не оказывает влияния на уже развившийся эндокринный ответ (Bent J. et al., 1978). Однако при верхнеабдоминальных операциях системное введение опиоидов даже в столь больших дозах практически не изменяет выраженности стресс-ответа. Фентанил в дозе 100 мкг/кг подавляет гормональные изменения при открытой холецистэктомии, но использование таких доз требует проведения продленной ИВА в послеоперационном периоде.

Ингаляционные анестетики еще менее эффективны, чем опиоиды в отношении подавления эндокринно-метаболического ответа на травму. В недавно опубликованном исследовании было показано, что глубина медикаментозного сна, достигнутого ингаляцией десфлюрана, не оказывала никакого влияния на выраженность эндокринно-метаболического стресс-ответа у пациенток, перенесших абдоминальную гистерэктомию (Baldini G. et al., 2008). При этом в одной группе поддерживалась поверхностная общая анестезия (показатель BIS около 50), в другой – глубокая (BIS около 25).

Концентрация десфлюрана на выдохе варьировала в пределах 2–12%. Концентрация глюкозы в плазме в течение 1 ч операции возрастала с исходно нормального уровня до $7,3 \pm 0,9$ ммоль/л при поверхностной анестезии и $8,3 \pm 1,9$ при глубокой. Уровень кортизола к концу операции увеличился от исходного (314–375 нмоль/л) до 799–1097 нмоль/л вне зависимости от глубины медикаментозного сна.

Регионарная анестезия

Базисом современного понимания роли регионарной анестезии в модуляции хирургического стресс-ответа являются исследования известного американского хирурга Джорджа Вашингтона Крайля (G. W. Crile, 1864–1943), выполненные в конце XIX – начале XX в. Крайль впервые сформировал концепцию комплексной антиноцицептивной защиты пациента во время хирургического вмешательства (anoci-association). Проявляя интерес к патофизиологии периоперационного периода, Крайль отметил увеличение частоты сердечных сокращений и частоты дыхания в наиболее травматичные моменты хирургических вмешательств у пациентов, находившихся в состоянии эфирного наркоза. На основании этого он сделал заключение, что в зоне травмированных тканей генерируются повреждающие сигналы (nociception), передающиеся затем в головной мозг. При этом процесс ноцицепции не зависит от степени угнетения сознания. Крайль утверждал, что аккумуляция этих сигналов приводит к «истощению» ЦНС и оказывает комплексное повреждающее воздействие на организм в целом, вплоть до развития «хирургического шока» (этим термином Крайль обозначал не шок в современном понимании, а то состояние, которое мы сегодня именуем стресс-ответом – прим. автора).

В статье, опубликованной в 1910 г. в «Бостонском медицинском журнале», Дж. Крайль писал: «...предотвращение достижения повреждающими импульсами головного мозга при помощи кокаиновой блокады, вне зависимости от интенсивности и длительности травмирующего воздействия, не сопровождается последующим истощением ЦНС, даже после прекращения действия анестетика... Блокада кокаином проводящих путей между зоной операции и головным мозгом создает для пациента благоприятное состояние полной антиноцицепции» (цит. по: Tetzlaff J. et al., 2004).

Доктор Крайль совершенно справедливо полагал, что основным условием адекватной анестезии должно являться не выключение сознания, а блокада ноцицептивной стимуляции головного мозга. В качестве вариантов такой блокады предлагались инфильтрация раны кокаином, блокада проводящих путей, а также нейроаксиальное введение анестетика.

Увы, как это часто бывает, Дж. Крайль опередил свое время. Его блестящие научные выводы изначально не были реализованы в клинической практике. Прошло более 60 лет, пока они были развиты D. Nume из Бостона (США), показавшим с помощью экспериментальных исследований, что нервная система играет ключевую роль в реализации адреналового стресс-ответа на травму, а также P. Bromage, в клинических условиях продемонстрировавшим возможности эпидуральной анестезии снижать выраженность адренокортикального и гипергликемического ответа на хирургическое вмешательство.

Немаловажную роль сыграли научные работы, показавшие, что адренокортикальный ответ на хирургическую травму не является необходимым условием выживания пациентов, как думали ранее, и его адаптивная функция существенно преувеличена. После этого было показано, что различные звенья эндокринно-метаболического ответа могут быть блокированы при помощи регионарной анестезии (Kehlet H., 1998).

Известный датский хирург и блестящий специалист в области патофизиологии периоперационного периода профессор Хенрик Келет в лекции, посвященной присуждению ему престижной премии им. Гастона Лабата, подчеркнул, что *продленная эпидуральная аналгезия является наиболее мощным инструментом подавления кatabолического ответа на хирургическую травму и характеризуется белковосберегающим эффектом* (Kehlet H., 2006).

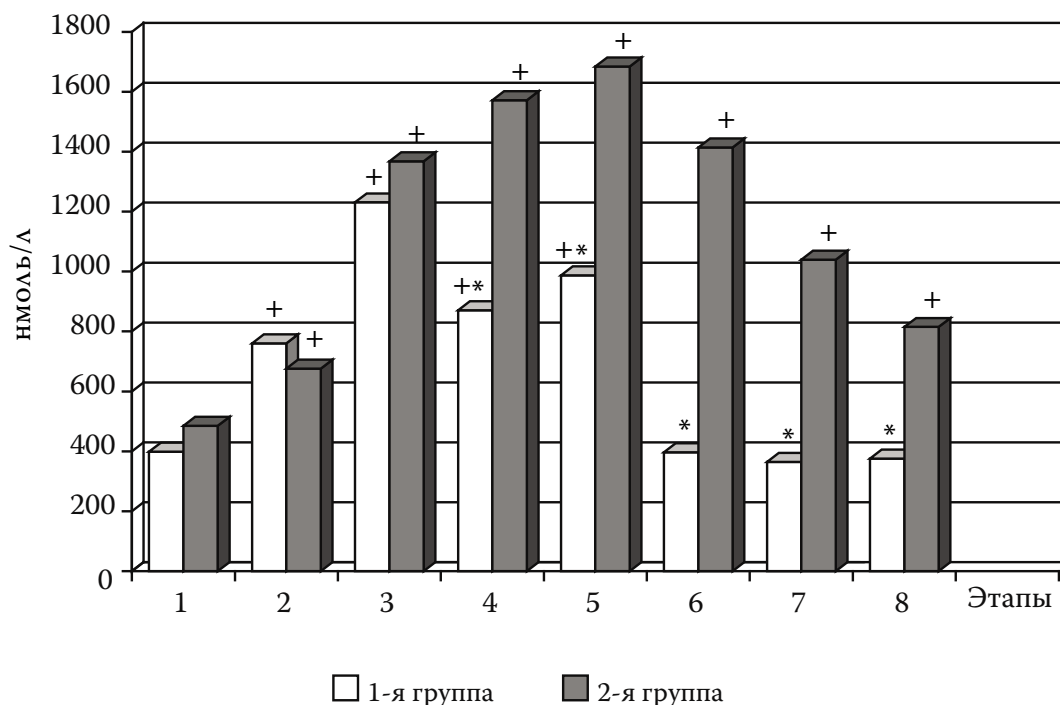
В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние нейроаксиальной анестезии на эндокринно-метаболический компонент стресс-ответа. Известно, что суммарный эффект зависит преимущественно от уровня и протяженности симпатической блокады, а также концентрации МА («плотность» блока). Для максимальной модуляции стрессовых реакций должен быть блокирован как афферентный вход из зоны операции в ЦНС и гипоталамо-гипофизарный аксис, так и эфферентные вегетативные проводящие пути к печени и надпочечникам. За счет такой блокады подавляются адренокортикальный

и гликемический ответы на хирургическое вмешательство.

При вмешательствах на нижней половине тела ЭА в максимальной степени подавляет индуцированный кортизоловый ответ при верхнем уровне симпатического блока Th_4 , в значительной степени – при уровне Th_6 и не влияет на его выраженность при уровне блока, не достигающем Th_{10} . Здесь стоит напомнить, что уровень симпатического блока всегда на 3–4 сегмента выше уровня сенсорного блока, который мы определяем при помощи обычной инъекционной иглы. Обязательным условием стойкой модуляции стресс-ответа и ускорения реабилитации пациентов является пролонгация эпидуральной блокады в течение определенного послеоперационного периода, как правило, не менее 48–72 ч.

При операциях на органах грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости условием модуляции эндокринно-метаболического стресс-ответа является достижение верхнего уровня симпатического блока Th_1 . В то же время при верхнеабдоминальных и торакальных операциях ЭА может лишь частично подавлять кортизоловый ответ, поскольку не заблокированными остаются вагусные афференты, а также диафрагмальные и перитонеальные нервные окончания. Недостаточную эффективность ЭА в профилактике стресс-ответа в этих случаях обычно объясняют неполной афферентной соматической и симпатической блокадой, которая не предотвращает активации гипофиза с выбросом кортизола корой надпочечников под влиянием АКТГ.

Тем не менее интра- и послеоперационная динамика плазменной концентрации кортизола у пациентов, оперированных на органах верхнего этажа брюшной полости с использованием грудной ЭА в качестве компонента анестезии, является более благоприятной по сравнению с таковой у пациентов, которым проводилась общая анестезия в «чистом» виде. Иллюстрацией могут служить данные, полученные П. А. Любошевским при исследовании пациентов, перенесших операции высокой травматичности: гастрэктомии, резекции желудка, панкреато-дуоденальные резекции (Любошевский П. А. и др., 2007). На представленной ниже диаграмме (рис. 1) отражена динамика концентрации кортизола в плазме на этапах оперативного вмешательства и в послеоперационный период. У пациентов 1-й группы общая анестезия (ТВА) сочеталась с грудной ЭА (бупивакаин 0,5%, уровень $Th_{6,7}$). В послеоперационном периоде проводилась продленная ЭА бупивакаином



+ $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (критерий Вилкоксона).

* $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой (U-критерий Манна-Уитни).

Этапы исследования: 1 – поступление в операционную, 2 – начало операции, 3 – травматичный этап операции, 4 – окончание операции, 5 – через 6 ч после операции, 6 – через 18 ч после операции, 7 – через 30 ч после операции, 8 – через 42 ч после операции.

Рис. 1. Динамика плазменной концентрации кортизола на этапах анестезии и в послеоперационный период (Любошевский П. А. и др., 2007)

0,25% с фентанилом 2 мкг/мл. Во 2-й группе проводили общую анестезию (ТВА), послеоперационное обезболивание осуществлялось при помощи опиоидных и неопиоидных анальгетиков. Уровень кортизола с началом операции повышался в обеих группах, однако к моменту ее окончания и в послеоперационном периоде он был достоверно выше у пациентов, оперированных в условиях «чистой» общей анестезии. У больных 1-й группы концентрация кортизола возвращалась к норме уже через сутки, у пациентов же 2-й группы она оставалась высокой на протяжении всего периода наблюдения.

Неудивительно, что снижение на фоне продленной ЭА интра- и послеоперационной секреции кортизола, главного катаболического фактора, способствует уменьшению послеоперационных потерь белка (Vedrinne C. et al., 1989), а также предотвращает индуцированное абдоминальными вмешательствами угнетение синтеза белков в мышцах (Carli F., Halliday D., 1997). Обязательным условием является параллельная нутритивная поддержка.

Снижение потерь белка может быть оптимизировано сочетанным проведением продленной ЭА и внутримышечным (или внутривенным)

введением нестероидных противовоспалительных препаратов. Дело в том, что простагландин E_2 , синтез которого снижают НПВП посредством блокады циклооксигеназы 1-го и 2-го типов, наряду с кортизолом является мощным катаболическим фактором, причем этот эффект усиливается на фоне лихорадки.

Более 20 лет назад в исследовании T. Asoh и соавт. (1987) было установлено, что комбинация послеоперационной ЭА с НПВП позволяет снизить потери азота на 82%, по сравнению с контрольной группой, в первые трое суток после операции. Практически в то же время было показано, что НПВП уменьшают потерю мышечной массы за счет снижения деградации протеина в патологических условиях (хирургическая инфекция). Этот эффект выглядит более значимым, если НПВП назначаются превентивно, до кожного разреза (Garlick P. et al., 1988).

Позднее в исследовании, выполненном S. Vaghatt и соавт. (2002), даже утверждалось, что основные различия потерь азота (по потерям азота рассчитываются потери белка) между группами, получавшими в послеоперационном периоде различные варианты мультимодальной анестезии, объясняются не столько положительным

влиянием ЭА, сколько назначением НПВП (кеторолака). Качество обезболивания было выше в группе, где использовалась комбинация ЭА + НПВП, что способствовало ранней мобилизации пациентов и, соответственно, снижало белковые потери. Противовоспалительное и антипиретическое действие НПВП, возможно, тоже играет роль в механизмах снижения послеоперационных потерь белка.

Отрадно отметить, что представления о положительном влиянии ЭА и НПВП на послеоперационный белковый метаболизм нашли подтверждение и в работах отечественных авторов. В 2007 г. Т. Л. Романова представила данные сравнительного анализа влияния различных вариантов послеоперационного обезболивания на течение раннего послеоперационного периода у 131 пациента, перенесшего обширные абдоминальные операции, преимущественно по поводу онкологических заболеваний. Контролируемая пациентом эпидуральная анальгезия (КПЭА) ропивакаином 0,375–0,5% в сочетании с фентанилом (2 мкг/мл) и внутривенным введением лорноксикама (ксефокама) до 24 мг/сут внутривенно характеризовалась достоверно меньшими суточными потерями азота в сравнении с пациентами, получавшими только КПЭА или промедол внутримышечно (рис. 2).

Все ли варианты регионарной анестезии/анальгезии одинаково эффективны в отношении модуляции стресс-ответа?

Логично было бы предположить, что любое прерывание потока ноцицептивных импульсов из раны с помощью инфильтрационной анестезии или блокады периферических нервов может снизить выраженность стресс-ответа за счет

прекращения афферентной стимуляции. Однако установлено, что локальная анестезия зоны хирургического разреза обеспечивает обезболивание, но не сопровождается сколько-нибудь значимой модификацией стресс-ответа после абдоминальных или торакальных операций. Аналогичные наблюдения были сделаны и при использовании внутриплевральной анестезии (Rademaker B. et al., 1991).

В клинической практике иногда применяется методика послеоперационной эпидуральной анальгезии с использованием опиоидов в чистом виде. При этом эффективность обезболивания достаточно высока, однако опиоиды не оказывают влияния на хирургический стресс-ответ. Этот факт свидетельствует о том, что анальгезия сама по себе не ассоциируется с подавлением индуцированного травмой стресс-ответа.

Модуляция воспалительного стресс-ответа. Влияние метода анестезии и анальгезии

Выраженный воспалительный ответ для организма в большей степени является разрушительным, нежели защитным, и играет существенную роль в развитии ряда осложнений послеоперационного периода, таких как послеоперационный болевой синдром, респираторный дистресс-синдром взрослых, синдром системного воспалительного ответа и полиорганная недостаточность. Периоперационная модуляция воспалительного ответа, таким образом, является важнейшей задачей анестезиолога, поскольку оказывает существенное влияние на исход хирургического лечения.

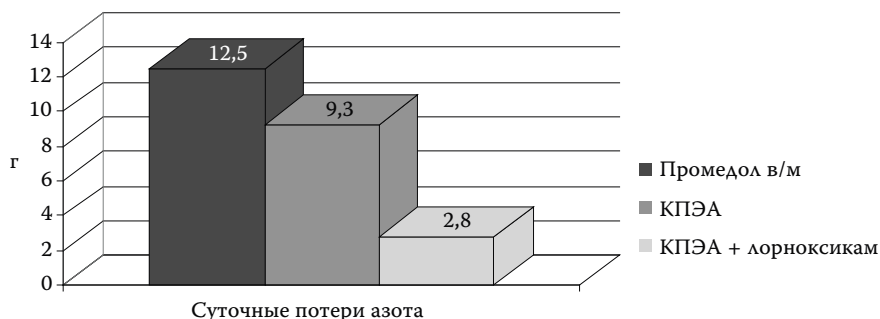


Рис. 2. Послеоперационные суточные потери азота (г) в зависимости от избранного метода обезболивания (Романова Т. Л., 2007)

Общая анестезия

Исследования, проведенные у пациентов, перенесших дискэктомию (операции средней травматичности), выявили существенное интраоперационное повышение плазменной концентрации ИЛ-1 и -6 у пациентов, оперированных в условиях ингаляционной анестезии севофлюраном, в сравнении с пациентами, которым проводилась тотальная внутривенная анестезия (ТВА) пропофолом и суфентанилом (Schneemilch C., Bank U., 2001). Выраженное послеоперационное увеличение плазменной концентрации кортизола, адреналина и норадреналина в группе пациентов, оперированных под севофлюрановой анестезией (в сравнении с ТВА), свидетельствовало о ее полной несостоятельности в отношении защиты гипоталамо-адреналовых структур и симпатической нервной системы от интра- и послеоперационной активации. Интересно отметить, что была выявлена способность ТВА индуцировать синтез противовоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-10), т. е. в некоторой степени модулировать выраженность воспалительного стресс-ответа.

Изучая влияние различных методов анестезии на иммунный статус пациентов пожилого и старческого возраста при операциях на органах брюшной полости (преимущественно по поводу желчнокаменной болезни), В. М. Косаченко пришел к выводу, что хирургические вмешательства, выполненные в условиях общей анестезии (ТВА), характеризуются существенными нарушениями синтеза интерлейкинов (Косаченко В. М., Федоровский Н. М., 2004). В частности, был выявлен дисбаланс синтеза интерлейкинов в сторону повышения продукции агрессивного провоспалительного ИЛ-1 (в 2,5 раза по сравнению с нормой) и угнетения выработки иммунорегуляторного ИЛ-2 (в 1,6 раза по сравнению с нормой), что позволяло судить о снижении Т-клеточного звена иммунитета.

В настоящее время имеется ограниченное количество данных, свидетельствующих о влиянии выбора метода послеоперационного обезбоживания на иммунную функцию организма. Полагают, что использование опиоидов угнетает иммунную систему (Veilin B. et al., 1989), повышает восприимчивость организма к инфекции (Risdaal J. et al., 1998). При этом иммуносупрессивный эффект опиоидов осуществляется преимущественно через опиатные рецепторы головного мозга, а не через периферические рецепторы (Weber R., Pert A., 1989). В частности, морфин подавляет пролиферацию лимфоцитов при системном,

но не при интратекальном введении (Hamra J., Yaksh T., 1996).

Есть мнение, что опиоидная анальгезия повышает вероятность образования метастазов (Lewis J. et al., 1984). С другой стороны, интенсивная послеоперационная боль сама по себе является фактором, способствующим метастазированию (Page G. et al., 2001). С этой точки зрения адекватная опиоидная анальгезия может рассматриваться и как вариант профилактики образования метастазов.

Опиоидные анальгетики продолжают широко применяться для послеоперационного обезбоживания в большинстве развитых стран Западной Европы и Северной Америки. В то же время уже упоминавшийся нами профессор Н. Kehlet, представляющий не страдающее государственной опиоидофобией Датское королевство, утверждает: «...необходимы новые масштабные исследования для разработки методик безопиоидного или практически безопиоидного послеоперационного обезбоживания» (Kehlet H., 2006). Объяснение данного тезиса заключается в том, что опиоидные анальгетики, особенно морфин, помимо присутствующих им побочных эффектов, препятствуют ранней послеоперационной активизации пациентов, что противоречит разработанной профессором Келетом концепции ускоренной хирургической реабилитации (fast-track surgery). В данном контексте методики регионарной анальгезии представляются наиболее перспективными.

Регионарная анестезия

Влияние регионарной анестезии и анальгезии на воспалительный ответ следует рассматривать, прежде всего, с точки зрения системного действия местных анестетиков. Помимо известной способности МА блокировать Na^+ каналы и оказывать антиаритмическое действие, они обладают и целым рядом других эффектов (табл. 4). Эти эффекты проявляются при низких (микромольных) концентрациях МА, недостаточных для блокады Na^+ каналов. Такие концентрации МА достигаются в плазме при эпидуральной анальгезии, за счет абсорбции анестетиков из эпидурального пространства.

С клинической точки зрения особенно важно действие МА на функции клеток воспаления, в частности нейтрофилов и моноцитов.

Механизмы противовоспалительных эффектов МА изучены недостаточно хорошо. Полагают, что в основном они обусловлены изменением

Таблица 4. Системное действие местных анестетиков (по Hollman M. и Durieux M., 2000)

Антиноцицептивный эффект	Блокада нейрональных Na ⁺ каналов Блокада K ⁺ потоков Блокада пресинаптических мускариновых рецепторов Блокада допаминовых рецепторов
Антиаритмический эффект	Блокада кардиальных Na ⁺ каналов
Антитромботический эффект	Снижение частоты тромбозов глубоких вен Торможение агрегации тромбоцитов, вероятные механизмы: ограничение входа Ca ²⁺ в клетку или мобилизация Ca ²⁺ из внутриклеточных депо Снижение амплитуды ТЭГ
Противовоспалительный эффект	Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях Снижение концентрации ФНО и интерлейкинов Снижение концентрации свободных радикалов Увеличение локального синтеза простаглицина

конфигураций ионных каналов (не только натриевых, но и калиевых) клеточных мембран, а также воздействием на мембранные рецепторы. Выявлена способность бупивакаина блокировать простагландиновые (ПГЕ₂) рецепторы мембран, играющие важную роль в механизмах воспаления и периферических механизмах боли (Hoenemann C. et al., 2001).

Основного внимания заслуживает влияние низких плазменных концентраций МА на 3 патологических процесса, с которыми часто приходится сталкиваться в интенсивной терапии послеоперационного периода: воспалительные поражения легких, увеличение проницаемости микрососудистого русла, гиперактивация свертывающей системы.

При воспалительных поражениях легких низкие плазменные концентрации МА снижают аккумуляцию нейтрофилов в легких, ограничивают образование свободных радикалов. При этом уменьшается повреждение эндотелия и отек легочной ткани. Важную защитную роль играют МА при поражениях легких, индуцированных действием эндотоксинов. На экспериментальной модели сепсиса было показано, что предварительное внутривенное введение лидокаина (плазменная концентрация 1,4–2,5 мкг/мл) существенно влияло на индуцированную эндотоксином адгезию нейтрофилов, а также их миграцию и активацию, что проявлялось угнетением синтеза свободных радикалов (Schmidt W. et al., 1997). Подавление адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, угнетение их функций и торможение высвобождения гистамина местным анестетиком при его предварительном введении способствовали снижению микрососудистой проницаемости.

В патогенезе респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) механизмы воспаления,

включающие активацию и секвестрацию нейтрофилов в легких, играют одну из ведущих ролей. Учитывая влияние МА на клетки воспаления, следует предположить, что они предупреждают гипероксическое повреждение легких. Это предположение нашло экспериментальное подтверждение в работе Y. Такао и соавт., продемонстрировавшей протективный эффект МА на модели индуцированного гипероксией повреждения легких у кроликов (Takao Y. et al., 1996). Плазменная концентрация местного анестетика 1,4–2,5 мкг/мл, достигнутая его системной инфузией, снижала концентрацию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 в жидкости, полученной при бронхиальном лаваже, что свидетельствовало об уменьшении аккумуляции нейтрофилов в легких по сравнению с животными контрольной группы. Клинически данные наблюдения проявлялись уменьшением отека легких и ограничением экстравазации альбумина.

Повышенная проницаемость эндотелия. Для большинства воспалительных процессов (РДСВ, сепсис, ожоги, перитонит) характерна повышенная проницаемость микрососудов. В ряде исследований показано защитное влияние МА при этих состояниях. На модели обструктивной кишечной непроходимости, вызванной перевязкой тощей кишки у крыс, было показано, что системное введение амидных МА или их аппликация на слизистую подавляет воспалительный ответ, что проявляется снижением секреции жидкости и экстравазации альбумина (Rimback G. et al., 1988). Очевидно, определенную роль в этом играет блокада нейронов кишечника, особенно мезентериального сплетения, способствующая снижению образования секреторных медиаторов, таких как вазоактивный интестинальный полипептид. Однако этот механизм не объясняет, почему предварительное локальное нанесение МА

на слизистую кишечника подавляет воспалительную реакцию кишечной стенки даже спустя 18 ч. Более вероятным объяснением защитного действия МА является их взаимодействие с определенными ступенями воспалительного каскада.

Противовоспалительное действие частично объясняет и положительное влияние МА на послеоперационный парез кишечника. Все операции на брюшной полости связаны с массивным высвобождением медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины, кинины. Активация абдоминальных рефлексов, являющаяся причиной стойкого угнетения моторики кишечника в послеоперационном периоде в определенной степени обусловлена воспалительной реакцией. Роль МА подтверждается и тем фактом, что НПВП тоже оказывают определенное положительное влияние на послеоперационный парез. Противовоспалительный эффект МА является стойким и сохраняется до 36 ч после прекращения их системного введения (Rimback G. et al., 1990).

В качестве возможных механизмов называют следующие: ограничение перемещения нейтрофилов в зону воспаления, прямое подавление их адгезии к клеткам эндотелия, снижение синтеза токсических метаболитов кислорода, подавление продукции простагландинов и лейкотриенов, увеличение локального синтеза простациклина (Hollmann M., Durieux M., 2000).

Гиперкоагуляция. Связь между системным воспалительным ответом и гиперкоагуляцией проявляется на клеточном и протеиновом уровне. На клеточном уровне мембраны лейкоцитов связывают тканевой фактор и другие факторы свертывания, активируя таким образом плазменный каскад свертывания. Лейкоциты активно вовлекаются в процесс образования тромбов. Тромбоциты покрывают поверхность лейкоцитов, облегчая этим их адгезию к эндотелию, диапедез в ткани с высвобождением медиаторов воспаления. На белковом уровне воспалительный ответ характеризуется увеличением синтеза тканевого фактора, а также фактора Ха.

Местные анестетики оказывают модулирующее влияние на все вышеуказанные процессы. Лидокаин уменьшает агрегацию лейкоцитов, а также их проникновение в воспаленные ткани. Ропивакаин существенным образом ограничивает активацию лейкоцитов медиаторами воспаления, а также их адгезию к стенкам сосудов в зоне повреждения (Martinsson T. et al., 1997). Есть данные о способности МА подавлять активность рецепторов лизофосфатидной кислоты,

задействованных в механизмах агрегации тромбоцитов (Sullivan L. et al., 1999), и тромбоксановых рецепторов, также участвующих в тромбоцитарном звене гемостаза (Hoenemann C. et al., 1999).

Значение модуляции системного воспалительного ответа в онкологии. Периоперационная стабильность иммунного статуса особенно важна у онкологических пациентов, поскольку имеются свидетельства увеличения вероятности метастазирования при угнетении иммунитета. Многие препараты, используемые в анестезиологии, оказывают влияние на иммунитет пациентов. Имеются экспериментальные данные о способности кетамина, тиопентала и галотана (но не пропофола) подавлять активность клеточных киллеров и способствовать таким образом метастазированию опухолей (Melamed R. et al., 2003). Интересные данные были получены T. Colacchio и соавт. (1994) о способности кеторолака восстанавливать иммунный статус в периоперационном периоде. Длительное назначение морфина оказывает обратный эффект.

Известен ряд публикаций, свидетельствующих о положительном влиянии ЭА на цитокиновый ответ при онкологических операциях, при этом оптимальным условием является развитие эпидурального блока до начала операции (принцип предупреждающей анальгезии). Ряд авторов указывает, что предупреждающая ЭА оказывает положительное влияние на послеоперационное состояние иммунитета, а также снижает частоту образования отдаленных метастазов у пациентов, перенесших обширные онкологические операции (Hashimoto T. et al., 1995; Beilin B. et al., 2003).

Механизмы положительного влияния превентивного нейроаксиального блока на послеоперационный иммунный статус изучены недостаточно хорошо. Известно, что иммунный ответ на хирургические вмешательства в онкологии во многом определяют интерлейкины-6 и -2. ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином, увеличение плазменной концентрации которого коррелирует с объемом хирургического вмешательства, т. е. объемом тканевой травмы. ИЛ-2 играет важную положительную роль в иммунорегуляции метастазирования и ключевую роль в механизмах Т-клеточного ответа.

Достаточно показательными являются недавно опубликованные результаты исследования наших южнокорейских коллег J-Y. Hong и T. Kyung (2008), изучавших влияние предупреждающей ЭА на цитокиновый ответ у пациенток, перенесших радикальную лапароскопическую гистерэктомию

по поводу рака шейки матки. Пациенткам основной группы до начала операции в эпидуральное пространство (L_{1-2}) вводили 150 мг 1% лидокаина и 2 мг морфина, во время операции осуществляли эпидуральную инфузию 1% лидокаина со скоростью 50 мг/ч. В группе сравнения 150 мг лидокаина и 2 мг морфина вводили эпидурально уже после ушивания брюшины. В обеих группах операция проводилась в условиях общей анестезии, послеоперационная анальгезия осуществлялась посредством контролируемой пациентками ЭА 1% лидокаином в сочетании с морфином 0,2 мг/мл (не очень понятно, почему авторы использовали в своей работе лидокаин, а не современные мощные МА длительного действия. Отнесем это за счет загадочного восточного менталитета – прим. автора).

Концентрация в плазме ИЛ-6 после операции повышалась в обеих группах и сохранялась повышенной на протяжении 3 сут наблюдения. Однако повышение ИЛ-6 было достоверно ниже в группе предупреждающей ЭА, где средние показатели ($28,2 \pm 1,4$ пкг/мл сразу после операции, $33,4 \pm 1,3$ через 24 и $28,8 \pm 5,1$ через 72 ч) были практически в 2 раза меньше аналогичных показателей группы сравнения ($59,9 \pm 0,9$; $72,0 \pm 1,2$ и $52,4 \pm 3,7$ пкг/мл соответственно).

Продукция ИЛ-6 возрастает сразу же после повреждения тканей. Помимо того что ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином, ответственным за индукцию системного воспалительного ответа, он способен вызывать сенситизацию как периферического, так и центрального звена ноцицептивной нервной системы, т.е. усиливать интенсивность послеоперационного болевого синдрома. Есть данные, что ИЛ-6 участвует в формировании гипералгезии, воздействуя преимущественно на спинальные механизмы ноцицепции (DeLeo J. et al., 1996). Известно, что увеличение продукции провоспалительных цитокинов повышает интенсивность боли. В свою очередь, интенсивные болевые ощущения способствуют увеличению продукции цитокинов.

Уровень ИЛ-2 в послеоперационном периоде снижался в обеих группах. Это снижение было менее выражено в группе предупреждающей ЭА, где через 72 ч после операции концентрация ИЛ-2 практически возвращалась к исходному показателю (исход $10,1 \pm 0,1$ пкг/мл, сразу после операции $1,7 \pm 1,4$, через 24 ч $6,9 \pm 1,7$, через 72 ч $8,9 \pm 2,4$). В группе сравнения через 72 ч уровень ИЛ-2 не превышал $3,5 \pm 0,9$ пкг/мл.

В ранее опубликованном исследовании В. Veilin и Н. Bessler (2003) предупреждающая ЭА бупивакаином (12 мл 0,5%) в сочетании с 50–100 мкг фентанила (уровень L_{2-4}) при той же абдоминальной гистерэктомии позволяла сохранить уровень ИЛ-2 практически неизменным, в то время как в группе сравнения через 24 ч после операции отмечалась выраженная депрессия его продукции (почти в 2 раза от исходного уровня $8,5 \pm 1,4$ пг/мл). Тенденция к восстановлению исходного уровня отмечалась лишь к 3-м сут после операции.

ИЛ-2 является противовоспалительным цитокином, вырабатывается лимфоцитами, его уровень в плазме снижается после перенесенных хирургических вмешательств. Интенсивность тканевого повреждения коррелирует со степенью угнетения продукции ИЛ-2, который в норме стимулирует пролиферацию и дифференциацию Т- и В-клеток, усиливает выработку антител, активизирует клетки-киллеры (особенно лимфокин-активируемые киллерные клетки, являющиеся цитотоксичными для опухолевых клеток). Основная роль ИЛ-2 заключается в стимуляции и поддержании активности клеток-киллеров, а также цитотоксического эффекта Т-лимфоцитов. Поскольку ИЛ-2 продуцируется лимфоцитами, можно сделать вывод, что предупреждающая ЭА снижает выраженность супрессии лимфоцитов в послеоперационном периоде.

В уже упоминавшейся работе В. Veilin и Н. Bessler, помимо динамики ИЛ-2, изучали изменения продукции ИЛ-1. В послеоперационном периоде в группе предупреждающей ЭА было выявлено достоверно меньшее повышение уровня ИЛ-1: $7,4 \pm 1,2$ пг/мл, $6,5 \pm 1,1$ и $4,9 \pm 0,6$ через 24, 48 и 72 ч после операции соответственно (фоновый уровень $6,0 \pm 1,2$ пг/мл). В группе сравнения аналогичные показатели составляли $13,7 \pm 2,6$; $11,2 \pm 1,9$ и $12,0 \pm 3,2$ пг/мл.

Снижение синтеза провоспалительного ИЛ-1 с одновременным усилением секреции иммунорегуляторного ИЛ-2 на фоне ЭА было выявлено и в упоминавшемся уже нами исследовании В. М. Косаченко.

ИЛ-1 в периферических тканях индуцирует синтез и высвобождение субстанции Р из терминалей первичных афферентных нейронов, что способствует формированию нейрогенного воспаления. Уже в первые минуты после повреждения тканей глиальные клетки ЦНС реагируют на травму увеличением продукции иммунных факторов, в том числе провоспалительных цитокинов. ИЛ-1 индуцирует центральную сенситизацию,

воздействуя на одноименные рецепторы нейронов, или же посредством активации глиальных клеток, вырабатывающих медиаторы боли – субстанцию Р, глутамат, NO-синтазу. Все эти медиаторы изменяют нормальные процессы ноцицепции в ЦНС. Повышение уровня ИЛ-1 в ЦНС способствует увеличению продукции ЦОГ-2 нейронами головного и спинного мозга с последующим повышением синтеза простагландина E_2 , что, как известно, играет роль в механизмах гипералгезии (Samad T., 2001).

На основании изложенного можно сделать вывод, что продленная ЭА, особенно в ее «предупреждающем» варианте, обеспечивает периоперационную «консервацию» иммунного статуса, что особенно важно при обширных онкологических операциях, и, вероятно, способствует улучшению отдаленных результатов хирургического лечения.

Обязательным условием является стабильность плазменной концентрации МА, не достигающей пиковых значений, при которых МА утрачивают их полезный эффект и даже могут замедлять течение репаративных процессов. С этой точки зрения непрерывная эпидуральная инфузия МА имеет преимущество по сравнению с болюсным введением. При болюсном режиме ЭА концентрация МА в плазме имеет нестабильный пикообразный характер, поэтому применение такой методики с целью модуляции системного воспалительного ответа представляется нецелесообразным.

Заключение

Хирургический стресс-ответ имеет сложный, мультифакторный характер. Регионарная

анестезия и анальгезия не должна рассматриваться отдельно от прочих способов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, используемых в периоперационном периоде. В настоящее время активно обсуждаются следующие аспекты модуляции стресс-ответа: 1) снижение травматичности хирургических вмешательств, в частности, более широкое использование эндоскопической техники; 2) ограничение интраоперационных объемов инфузии; 3) отказ от необоснованной установки назогастральных зондов, дренажных трубок, катетеризации мочевого пузыря; 4) раннее начало энтерального питания в послеоперационном периоде, снижающее уровень катаболизма и препятствующее развитию инфекционных осложнений; 5) предоперационное назначение углеводов (per os и внутривенно), снижающее послеоперационный катаболизм; 6) периоперационное назначение статинов, препятствующее повреждению эндотелия и снижающее риск сердечно-сосудистых осложнений.

Единственно разумным подходом, позволяющим в наибольшей степени нивелировать негативное влияние стресс-ответа на течение послеоперационного периода и исход хирургического лечения в целом, является система мультимодальной послеоперационной реабилитации, предусматривающая одновременное воздействие на все патогенные факторы периоперационного периода и ставящая своей целью не только адекватную анальгезию, но и профилактику всех послеоперационных осложнений. Регионарная анестезия и анальгезия – одно из ключевых звеньев данной системы.

Литература

1. Косаченко В. М., Федоровский Н. М. Сравнительный анализ влияния общей и регионарной анестезии на состояние отдельных звеньев иммунитета при абдоминальных операциях у пожилых больных // Регионарная анестезия и лечение боли: Тематический сборник. Москва – Тверь, 2004. С. 37–45.
2. Любошевский П. А., Артамонова Н. И., Забусов А. В., Денисенко И. А. Эпидуральная анестезия и стресс-ответ системы гемостаза при абдоминальных операциях высокой травматичности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2007. Т. 1, № 4. С. 31–37.
3. Романова Т. А. Сравнительный анализ методов контролируемой пациентом анальгезии в абдоминальной хирургии // автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.
4. Asoh T., Shirasaka C., Uchido I. Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery // *Ann. Surg.* 1987. 206: 770–776.
5. Baldini G., Bagry H., Carli F. Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvic surgery // *Acta Anaesth. Scand.* 2008; 52: 99–105.
6. Barratt S., Smith R., Kee A. Multimodal analgesia and intravenous nutrition preserves total body protein following major upper gastrointestinal surgery // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002. 27: 15–22.
7. Beilin B., Martin E., Shavit Y. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats // *Brain Behav. Immun.* 1989; 3: 129–137.
8. Beilin B., Bessler H., Mayburd E. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period // *Anesthesiology.* 2003. 98: 151–155.
9. Bent J., Paterson J., Mashiter K. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery // *Anaesthesia.* 1978; 39: 19–23.
10. Bromage P., Shibata H. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operation upon the upper part of the abdomen and thorax // *Surg. Gynaecol. Obstetr.* 1971. 21: 330–335.

11. Carli F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests of postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients // *Anesthesiology*. 1997; 86: 1033–1040.
12. Cassuto J, Nelligard P, Stage L. Amide local anesthetics reduce albumin extravasation in burn injuries // *Anesthesiology*. 1990; 72: 302–307.
13. Colacchio T, Yeager M, Hildebrandt L. Perioperative modulation in cancer surgery // *Am. J. Surg.* 1994; 167: 174–179.
14. DeLeo J, Yezierski R. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain // *Pain*. 2001; 90: 1–6.
15. Desborough J, Hall G. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anesthesia // *Clin. Anaesthesiol.* 1989; 3: 317–334.
16. Desborough J. The stress response to trauma and surgery // *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 109–117.
17. Garlick P, Burns H, Palmer R. Regulation of muscle protein turnover: Possible implications for modifying the responses to trauma and nutrient intake // *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1988; 2: 915–940.
18. Hamra J, Yaksh T. Equianalgesic doses of subcutaneous but not intrathecal morphine alter phenotypic expression of cell surface markers and mitogen-induced proliferation of rat lymphocytes // *Anesthesiology*. 1996; 85: 355–365.
19. Hashimoto T, Hashimoto S, Hori Y. Epidural anesthesia blocks changes in peripheral lymphocytes subpopulation during gastrectomy for stomach cancer // *Acta Anaesth. Scand.* 1995; 39: 294–298.
20. Hollmann M, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response // *Anesthesiology*. 2000; 93: 858–875.
21. Hoenemann C, Heyse T, Moellhoff T. The inhibitory effect of bupivacaine on prostaglandin E2 (EP1) receptor functioning // *Anesth. Analg.* 2001; 93: 628–634.
22. Hong J-Y, Kyung T. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2008; 33: 44–51.
23. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief // *Acta Chir. Scand.* 1989; (Suppl. 55): 22.
24. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation // *Br. J. Anaesth.* 1997; 78: 606–617.
25. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: clinical implications. In: Cousins M, Bridenbaugh P. (eds) *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1998; 129–175.
26. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome // *Am. J. Surg.* 2002; 183: 630–644.
27. Kehlet H. Labat lecture 2005: surgical stress and postoperative outcome – from here to where? // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2006; 31: 47–52.
28. Kissin I. Preemptive analgesia: an unsolved problem // *Anesthesiology*. 2000; 93: 1138–1143.
29. Lewis J, Shavit Y, Terman G. Stress and morphine affect survival of rats challenged with mammary ascites tumor (MAT13762B) // *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 1984; 3: 43–50.
30. MacGregor R, Thorner R, Wright D. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites // *Blood*. 1980; 56: 203–209.
31. Martinsson T, Oda T, Fernvik E. Ropivacaine inhibits leucocytes rolling, adhesion and CD11b/CD18 expression // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 283: 59–65.
32. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures // *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1331–1339.
33. Page G, Blakely W, Ben-Eliyahu S. Evidence, that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effect of surgery // *Pain*. 2001; 90: 191–199.
34. Rademaker B, Sih I, Kalkman C. Effects of interpleurally administered bupivacaine 0,5% on opioid analgesic requirements and endocrine response during and after cholecystectomy: a randomized double – blind controlled study // *Acta Anaesth. Scand.* 1991; 35: 108–112.
35. Rimback G, Cassuto J, Wallin G. et al. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics // *Anesthesiology*. 1988; 69: 881–886.
36. Rimback G, Cassuto J, Tolesson P. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion // *Anesth. Analg.* 1990; 70: 414–419.
37. Risdahl J, Khanna K, Peterson B. Opiates and infection // *J. Neuroimmunomodul.* 1998; 83: 4–18.
38. Samad T, Moore K, Sapirstein A. Interleukin -1 β - mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity // *Nature*. 2001; 410: 471–475.
39. Semb A, Ytrehus K, Vaage J. et al. Cardiac injury by activated leucocytes: Effect of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition evaluated by electron microscopical morphometry // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1996; 28: 311–320.
40. Schmidt W, Schmidt H, Bauer H. et al. Influence of lidocaine on endotoxine-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo // *Anesthesiology*. 1997; 87: 617–624.
41. Sullivan L, Honemann C, Arledge J. Synergistic inhibition of lysophosphatidic acid signaling by charged and uncharged local anesthetics // *Anesth. Analg.* 1999; 88: 1117–1124.
42. Takao Y, Mikawa K, Nishina K. et al. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits // *Acta Anaesth. Scand.* 1996; 40: 318–325.
43. Tetzlaff J, Lautsenheiser F, Estafanous F. Dr. George Crile – early contributions to the theoretic basis for twenty-first century pain medicine // *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2004; 29: 600–605.
44. Thorelli A. et al. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation // *Eur. J. Surg.* 1993; 159: 593–599.
45. Umpierrez G, Isaacs S, Basargan H. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with non-diagnosed diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 978–982.
46. Wallace L, Starr N, Leventhal M. Hyperglycaemia on ICU admission after GABG is associated with increased risk of mediastinitis or wound infection // *Anesthesiology*. 1996; 85 (Suppl.): A286.
47. Weber R, Pert A. The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression // *Science*. 1989; 245: 188–190.
48. Vakeva A, Agah A, Rollins S. et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy // *Circulation*. 1998; 97: 2259–2267.
49. Vedrinne C, Vedrinne J, Giraud M. Nitrogen-sparing effect of epidural administration of local anesthetics in colon surgery // *Anesth. Analg.* 1989. 69: 354–359.