К МЕХАНИЗМАМ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ

УДК 616-089-06-005.6-084:616-089.5-031.83

<https://doi.org/10.7816/RCF17385-90>© **О.Н. Забродин, В.И. Страшнов**ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-ПетербургДля цитирования: Забродин О.Н., Страшнов В.И. К механизмам предупреждения послеоперационных тромбоэмболических осложнений с помощью регионарных методов анестезии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 85–90. <https://doi.org/10.7816/RCF17385-90>

Поступила: 09.07.2019

Одобрена: 14.08.2019

Принята: 19.09.2019

В статье представлены данные о механизмах развития сосудистого тромбоза, в частности тромбоэмболических осложнений (ТЭО): 1) повреждения эндотелия или эндотелиальная дисфункция; 2) замедления тока крови и ее застой; 3) нарушения в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови. В соответствии

с п. 1–3 рассматриваются эффекты регионарной анестезии — эпидуральной анестезии и спинальной анестезии в отношении предупреждения послеоперационных ТЭО.

◆ **Ключевые слова:** тромбоэмболические послеоперационные осложнения; регионарные методы анестезии.

TO THE MECHANISMS FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS USING REGIONAL METHODS OF ANESTHESIA

© **O.N. Zabrodin V.I. Strashnov**

Pavlov First State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zabrodin ON, Strashnov VI. To the mechanisms for the prevention of postoperative thromboembolic complications using regional methods of anesthesia. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):85-90. <https://doi.org/10.7816/RCF17385-90>

Received: 09.07.2019

Revised: 14.08.2019

Accepted: 19.09.2019

The article presents data on the mechanisms of development of vascular thrombosis, in particular, thromboembolic complications: 1. endothelial injury or endothelial dysfunction; 2. slowing the flow of blood and its stagnation; 3. violation of the coagulation and anticoagulation blood systems. In accordance with paragraphs 1–3 the effects of regional

anesthesia – epidural anesthesia and spinal anesthesia on the prevention of postoperative thromboembolic complications are considered.

◆ **Keywords:** postoperative thromboembolic complications; regional methods of anesthesia.

Тромбоз, как известно, представляет собой результат формирования кровяных сгустков внутри вен и артерий, их блокирование и нарушение циркуляции крови по кровеносной системе, включая камеры сердца. Причины тромбообразования включают в себя три компонента так называемой триады Вирхова: 1) повреждение эндотелия; 2) замедление тока крови и ее застой; 3) нарушение в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови.

1. Повреждение эндотелия, или эндотелиальная дисфункция

Повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина, для остановки кровотечения из поврежденного сосуда. Первый этап гемокоагуляции — прилипание тромбоцитов к обнаженной от эндотелия субэндотелиальной мембране или к активированному эндотелию. Данный процесс запускается

при повреждении стенки сосуда и дисфункциях эндотелия, вызываемых острой гипертензией, продуктами курения, свободными радикалами, бактериальными токсинами, вирусной инфекцией, цитокинами и др.

Повреждения сосудистой стенки разделяют на травматические, связанные с внешними воздействиями (к ним можно отнести транспортную, военную, бытовую и другие виды травм, травмирование инъекционной иглой или катетером), и нетравматические (воспалительные, атеросклеротические, инфекционные), связанные с действием бактериальных эндотоксинов, а также со злокачественными новообразованиями. К нетравматическим повреждениям относят также радиационные повреждения, повреждения, связанные с турбулентностью тока крови, различными метаболическими нарушениями, в частности гомоцистеинемией, или операционным стрессом.

Физическая утрата эндотелия приводит к оголению субэндотелиального внеклеточного матрикса

(субэндотелиальной мембраны), адгезии тромбоцитов и местному истощению запасов антитромботических веществ — плазминогена и простациклина PGI₂. Известно, что простациклины являются подвигом простагландинов (Pg I), но дополнительно обладают особыми функциями: 1) обуславливают вазодилатацию и 2) ингибируют агрегацию тромбоцитов. Последняя функция связана с активацией в тромбоцитах аденилатциклазы и повышением в них уровня цАМФ.

Таким образом, повреждение эндотелия приводит к нарушению баланса протромботических и антитромботических его свойств.

2. Замедление тока крови и ее застой

Имеют место при варикозной болезни вен нижних конечностей (венозной недостаточности), хронической сердечной недостаточности, длительной иммобилизации больного после проведения хирургических операций, у лежачих пациентов.

3. Нарушение в работе свертывающей и противосвертывающей систем крови

Показано, что послеоперационная способность к коагуляции повышается, в то время как фибринолиз после операции вначале увеличивается, а затем постепенно снижается [38]. Все это способствует развитию послеоперационных тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

В условиях неадекватной анестезии операции сопровождаются гиперактивацией симпатико-адреналовой системы (САС) с гиперкатехоламинемией и активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), сочетающейся с кортизонемией.

Для профилактики ТЭО при операциях замены тазобедренных и коленных суставов используют мультиmodalный подход: методы — механические (компрессионное белье, устройства для интермиттирующей пневматической компрессии, поднятие ножного конца операционного стола на 15°, установка фильтров в нижнюю полую вену), фармакологические (антикоагулянты), анестезиологические (эпидуральная анестезия (ЭА), спинальная анестезия (СА) или сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (СКСЭА)) [11]. Послеоперационной профилактике ТЭО также способствует раннее вставание пациентов.

Регионарная анестезия (РА) благоприятно влияет на все три компонента триады Вирхова. Методы РА уменьшают агрегацию тромбоцитов [26, 35], понижают вязкость крови [36], улучшают кровоток в нижних конечностях [21, 32, 33], предохраняют от повреждения структуру эндотелия сосудов [35], в частности, за счет мембраностабилизирующего действия местных анестетиков [18]. Препятствует развитию ТЭО также уменьшение с помощью РА кровопотери и связанного с ней переливания крови и эритроцитарной массы [23].

При анализе 18 контролируемых рандомизированных исследований сравнивали, с одной стороны,

РА или ее сочетание с компонентами общей анестезии (ОА), и, с другой — ОА по их влиянию на развитие ТЭО. Анализ показал уменьшение в 2 раза частоты ТЭО в случае использования РА. В 23 подобных исследованиях также было обнаружено уменьшение более чем в 2 раза под влиянием РА частоты тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [37].

При нижеабдоминальных операциях, произведенных в условиях РА, методом венографии отмечено значительное уменьшение ТЭО [29, 31, 34, 35]. Также частота ТЭЛА, по данным перфузионного сканирования легких, была значительно ниже у пациентов, получавших РА, по сравнению с оперированными в условиях ОА [34, 35].

При замене тазобедренного сустава применение продленной поясничной ЭА, по сравнению с ОА, в 5 раз уменьшило частоту тромбоза глубоких вен нижних конечностей (подколенных и бедренных) и в 3 раза — частоту ТЭЛА. Такому предупреждающему действию способствовали повышение кровообращения в нижних конечностях, снижение тенденции к внутрисосудистому свертыванию крови и более эффективный фибринолиз [33]. Применение продленной ЭА при операциях замены коленного сустава и в отсутствии антикоагулянтов более чем в 3 раза уменьшало общую частоту тромбоэмболий глубоких вен, в частности, голени — почти в 4 раза [29].

Средством предупреждения и ликвидации послеоперационной тромбоэмболии считается применение антикоагулянтов. Одновременное использование их в сочетании с ЭА противопоказано из-за опасности развития кровоизлияний в эпидуральное и субдуральное пространство. Это обстоятельство учитывают путем отсроченного назначения антикоагулянтов после проведения ЭА. Так, после проведения нейроаксиальной блокады введение антикоагулянтов может быть возобновлено у большинства пациентов спустя 24–48 ч. Однако пациентам с высоким риском развития ТЭО и инсульта антикоагулянты могут быть назначены и раньше — через 24 ч минус время развития пика действия антикоагулянта [15]. Отмечено, что поясничная ЭА без антикоагулянтов не уступала последним, применявшимся в сочетании с ОА, в предупреждении ТЭО после абдоминальных операций [27].

Антикоагуляционные и антиагрегационные свойства регионарной анестезии

При тотальной замене бедренного сустава в интра- и раннем послеоперационном периоде использование СА способствовало, в отличие от ОА, уменьшению количества тромбоцитов, продукции тромбина и фактора VIII:R_{Ag} коагуляции [33]. При этом имело место уменьшение интраоперационной активации фибринолиза [20]. У пациентов, оперированных в условиях ЭА, по сравнению с оперированными в условиях ОА галотаном или нейролепталгезии, через 3 дня после операции плазменный фактор коагуляции XIII был значительно снижен [28].

Изучение антиагрегационных свойств местных анестетиков *in vitro* в отношении тромбоцитов, стимулированных аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном, выявило преимущество в этом отношении лидокаина перед бупивакаином ЭА [17].

В сравнении с ОА закисью азота с кислородом и галотаном поясничная ЭА 0,5 % бупивакаином достоверно тормозила агрегацию тромбоцитов [26].

Исследования на добровольцах местного анестетика лигнокаина выявило достоверное снижение вязкости плазмы и общей вязкости крови как возможное следствие изменения плазменных протеинов и пониженной агрегации эритроцитов [36].

Улучшение кровотока под влиянием регионарной анестезии

Регионарная анестезия, в частности поясничная ЭА, улучшает кровообращение в органах малого таза и нижних конечностях [19, 21, 32].

Предупреждение с помощью регионарной анестезии эндотелиальной дисфункции

Среди средств, препятствующих повреждающему действию нейроэндокринных и метаболических факторов операционного стресса, выделяют афферентную нейрональную блокаду. Защитные эффекты ЭА и СА приписывают анальгезии благодаря блокаде передачи нервных импульсов из места операционной травмы [24]. При этом не учитывается, что повреждающее действие на органы и ткани, в частности на стенку сосудов, приводящее к тромбообразованию, оказывает усиленная эфферентная импульсация, гиперактивация САС, повышенное выделение гормона мозгового слоя надпочечников адреналина (А) и симпатического медиатора норадреналина (НА). В частности, «гормон борьбы» симпатин (впоследствии идентифицированный как НА) и «гормон бегства» адреналин под влиянием эмоций ярости и страха способствуют выбросу тромбоцитов из селезенки [4].

В связи с тем что процессы тромбообразования подразделяют на происходящие в сосудистой стенке и в просвете сосуда, уместно рассмотреть защитные эффекты РА в обоих случаях.

Как упоминалось, РА предохраняет от повреждения структуру эндотелия сосудов [35]. Показано, что симпатическая нервная система (СНС) обладает трофическим [9] и адаптационно-трофическим [7] действиями в поддержании структуры и функции органов и тканей.

Активация СНС, образующей сеть в адвентиции, окружающей мышечный слой кровеносных сосудов, оказывает действие на их стенку несколькими путями [16]: 1) непосредственно воздействуя на сократимость гладкомышечного слоя; 2) изменяя параметры системного АД и сердечного выброса, которые в свою очередь влияют на локальное внутрисосудистое давление; 3) оказывая трофическое действие на компоненты сосудистой стенки; 4) путем повышения клеточного метаболизма.

В стрессовых ситуациях наступает гиперактивация САС, приводящая в случае значительного и длительного повреждающего воздействия (в частности, травматических операций в условиях неадекватной анестезии) к истощению резервных возможностей СНС и ее способности к поддержанию тканевой резистентности. Так, при операциях на сердце по поводу врожденных и приобретенных пороков, проведенных в условиях ОА, отмечены значительное снижение в миокарде ушек сердца НА и развитие в нем повреждения ультраструктуры митохондрий и миофибрилл [2]. Такие изменения предупреждались при операциях митральной комиссуротомии использованием в качестве основного компонента анестезии высокой ЭА [1, 10, 13]. Поэтому интраоперационное повреждение эндотелия вен нижних конечностей и развитие ТЭО уместно связать, в частности, с ослаблением трофического влияния СНС на интиму и резистентностью последней к токсическим воздействиям (например, свободных радикалов). В этом аспекте защитные эффекты ЭА и СА в отношении развития ТЭА объяснимы сохранением трофического влияния СНС.

Процесс гемокоагуляции в просвете вен зависит также от воздействия катехоламинов (КА) на адренорецепторы тромбоцитов. Они относятся к подвидам α_2 и β_2 адренорецепторов. Активация α_2 -адренорецепторов тромбоцитов циркулирующими КА приводит к росту агрегационного потенциала данных клеток [3], в то время как стимуляция β_2 -адренорецепторов агонистами, в частности изопrenalином, тормозит агрегацию. В опытах *in vitro* адреналин в пороговой концентрации (10 μM) повышал агрегацию тромбоцитов и при этом понижал внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Неселективный β -адреноблокатор пропранолол тормозил такую повышенную агрегацию, возвращая указанную концентрацию цАМФ к базальному уровню [22]. Следует предположить, что в физиологических условиях А, воздействуя на β_2 -адренорецепторы тромбоцитов, препятствует гемокоагуляции.

В условиях операционного стресса, вследствие неадекватных анестезии и нейровегетативной стабилизации, наступает гиперактивация САС с повышением содержания в крови А и НА [11, 13, 25, 39]. Следует предположить, что в этих условиях, действуя на α_2 -адренорецепторы тромбоцитов, А и НА способствуют гемокоагуляции и тромбообразованию. Подтверждением тому служат защитные эффекты ЭА и СА, которые, предупреждая избыточную реакцию САС на операционную травму, препятствуют развитию ТЭО при различных операциях, в первую очередь, нижеабдоминальных [37].

Вследствие активации ГГАС в ходе операций, идущих в условиях неадекватной анестезии, в крови пациентов повышается содержание кортиколиберина [39], адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [30, 39].

Известна тесная взаимосвязь САС и ГГАС, проявляющаяся, в частности, в повышении под влиянием кор-

тикостероидов чувствительности адренорецепторов к КА [8]. В связи с этим допустимо предположить перmissive участие ГГАС в адренергических механизмах тромбообразования. Гиперкатехоламинемия и кортизонемия способствуют выбросу из тромбоцитов аденозинтрифосфата (АТФ), который под действием клеточной АТФазы превращается в аденозиндифосфат (АДФ), что приводит к фиксации фибриногена на поверхности тромбоцитов и эритроцитов, повышая их адгезивные свойства [6]. Следует предположить, что этому же способствует повреждающее действие на мембраны тромбоцитов и эритроцитов свободных радикалов благодаря усилению перекисного окисления липидов, наступающего вследствие гиперактивации САС [5].

Предупреждает послеоперационную гиперкоагуляцию и значительно (в 7 раз) снижает число тромбозомболических осложнений у больных, оперированных на органах брюшной полости, пролонгированная стресс-протекция ганглиолитиками и адреноблокаторами без гипотонии, препятствующая гиперактивации САС и ГГАС во время и после операции [6].

В наших исследованиях у 124 пациентов операции на органах брюшной и грудной полостей были проведены в условиях СКСЭА. Последняя состояла в комбинации СА и ЭА, проводимых 2 % раствором лидокаина (или 0,5 % раствором маркаина) с добавлением фентанила, в сочетании с компонентами ОА. В качестве последних использовали натрия оксibuтират и клофелин. Искусственную вентиляцию легких проводили по полуоткрытому контуру смесью воздуха и кислорода, которая увлажнялась до 100 % и согревалась до 40 °С, без ингаляционных анестетиков. ЭА использовали во время операции в случае окончания действия СА и для проведения послеоперационной аналгезии в течение 2–4 дней.

Таким образом, профилактику ТЭО с помощью РА осуществляли не только во время операции, но и после ее окончания. При этом нами не были отмечены ТЭЛА и клинические проявления ТЭО [13], несмотря на отсутствие применения антикоагулянтов и наличие следующих факторов риска у исследованных больных:

- 1) возраст пациентов в 68 % случаев составлял от 60 до 80 лет;
- 2) большинство пациентов (89 %) имели сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение;
- 3) 29 % пациентов были прооперированы по поводу онкологических заболеваний желудка, пищевода, поджелудочной железы, толстой кишки, почки и надпочечника.

Большинство операций были травматичными и проводились открытым способом — на желудке, пищеводе, поджелудочной железе, толстой кишке, на сердце и легких. Средняя продолжительность операции составляла 2,5–3 ч. Из-за опасения развития гематомы эпидурального пространства при

использовании СКСЭА антикоагулянты не применяли ни до, ни после операций.

Предупреждение ТЭО в нашем случае может быть обусловлено существенными деталями анестезиологического обеспечения.

1. До начала проведения СЭА пациентам вливали 800–1000 мл кристаллоидных и 400 мл коллоидных растворов с целью профилактики гипотензии. Она была связана с развитием распространенной симпатической блокады при планируемом уровне сенсорной блокады до Th_{2-3} при внутрибрюшных операциях и до C_{2-3} при внутригрудных. Такой уровень блокады был обусловлен анатомо-физиологическими данными о соматовисцеральной иннервации органов брюшной и грудной полостей [13]. С целью предупреждения указанной гипотензии был разработан метод управляемой гемодинамики, включающий, наряду с инфузионно-трансфузионной терапией, капельное введение мезатона и добутамина [12].

В результате осуществленного повышения объема циркулирующей крови развивалась гемодилюция со снижением гематокрита до 35 %, повышалась центральная и периферическая гемодинамика, улучшались реологические свойства крови.

2. Адекватная нейроаксиальная блокада предупреждала гиперактивацию САС и связанные с ней сосудистый спазм, нарушения микроциркуляции в органах и тканях, в частности в нижних конечностях и тазовых органах. Отсутствие гиперактивации САС также способствовало предупреждению развития гиперкоагуляционных расстройств. Показателем улучшения микроциркуляции были теплые стопы и кисти, отсутствие симптома «бледного пятна» и снижение температурного градиента между пищеводом (центральная температура) и большим пальцем стопы (периферическая температура).

3. Для улучшения венозного оттока из нижних конечностей ножной конец операционного стола поднимали на 10–15 °С. Это предупреждало развитие венозного застоя и депонирования крови.

4. Использование продленной ЭА в раннем послеоперационном периоде купировало болевой синдром, создавало возможность для ранней двигательной активности, проведения дыхательной гимнастики и лечебной физкультуры. Такая тактика способствовала ускорению центрального и периферического кровообращения и стала одним из главных факторов предупреждения ТЭО.

5. Нормализация дыхательных функций и газообмена в легких являлась важным фактором предупреждения гиперактивации САС.

Следует отметить, что при использовании метода СКСЭА не было обнаружено развитие после операции когнитивных расстройств [14]. На этом фоне внимательное отношение персонала, допуск родственников в отделение реанимации и интенсивной терапии создавали у пациентов позитивный психоэмоциональный настрой и оказывали нормализующее влияние на состояние нейровегетативной и гормональной систем.

Представляется, что использование регионарной анестезии: эпидуральной анестезии, спинальной анестезии в составе ОА, а также сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии является перспективным средством в комплексном предупреждении тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забродин О.Н., Страшнов В.И., Заскалько Н.И., и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии. – 1981. – Т. 128. – № 8. – С. 75–80. [Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskal'ko NI, et al. Sravnitel'naya ocenka metodov anestezii pri zakrytoy mitral'noy komissurotomii. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1981;128(8):75-80. (In Russ.)]
2. Забродина С.К. Содержание норадреналина и адреналина в миокарде и экскреция их с мочой при операциях на сердце (Клинико-эксперим. исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1972. – 16 с. [Zabrodina SK. Soderzhanie noradrenalina i adrenalina v miokarde i ehkskreciya ih s mochoy pri operatsiyah na serdce. [dissertation] Leningrad; 1972. 16 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007083523>. Ссылка активна на 14.04.2019.
3. Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4. – № 2. – С. 81–84. [Zakirova AN, Zarudiy FS, Garifullin BN. Beta-adrenoblockers and platelet aggregation. Carvedilol. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2008;4(2):81-84. (In Russ.)]
4. Кеннон В. Физиология эмоций: Телесные изменения при боли, голоде, страхе и ярости / Пер. с англ. В.А. Дорфмана, А.Г. Кратина; под ред. Б.М. Завадовского. – Л.: Прибой, 1927. – 173 с. [Walter B. Cannon. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Translated from English V.A. Dorfman, A.G. Kratinov; ed. by B.M. Zavadovskij. Leningrad: Priboy; 1927. 173 p. (In Russ.)]
5. Меерсон Ф.З., Павлова В.И., Коробейникова Э.Н. Предупреждение стрессорных повреждений организма антиоксидантами и бета-блокатором индералом // Вопросы медицинской химии. – 1980. – Т. 26. – № 6. – С. 827–832. [Meerson FZ, Pavlova VI, Korobeinikova EN. Prevention of stress damage to the body by antioxidants and the beta-blocker Inderal. *Vopr Med Khim*. 1980;26(6):827-832. (In Russ.)]
6. Сибирский медицинский портал. Здоровье. Медицина. Консультации. Назаров И.П. Интенсивная терапия в критической медицине. Учебное пособие. Т. 1 [интернет]. – Красноярск, 2007. [www.sibmedport.ru. Nazarov IP. Intensivnaya terapiya v kriticheskoy medicine. Uchebnoe posobie. T. 1 [Internet]. Krasnoyarsk; 2007. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.sibmedport.ru/article/10665-intensivnaya-terapiya-v-kriticheskoy-meditsine/>. Ссылка активна на 14.04.2019.
7. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии. Избранные труды. Т. 2. – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1951. – С. 587–606. [Orbeli LA. O nekotorykh dostizheniyakh sovetskoy fiziologii. Izbrannye trudy. Vol. 2. Moscow-Leningrad: Izd-vo AN SSSR; 1951. P. 587-606. (In Russ.)]
8. Основы физиологии человека. Учебник для высших учебных заведений в 2 т. / Под ред. Б.И. Ткаченко. – СПб., 1994. – Т. 1. – 567 с. [Osnovy fiziologii cheloveka. Uchebnik dlya vysshikh uchebnykh zavedenij v 2 t. Ed. by B.I. Tkachenko. Saint Petersburg; 1994. Vol. 1. 567 p. (In Russ.)]
9. Павлов И.П. О трофической иннервации // Павлов И.П. Полное собрание сочинений. Т. I. – М. – Л.: Изд-во АН СССР, 1951. – С. 577–582. [Pavlov IP. O troficheskoy innervatsii. In: Pavlov IP. Polnoe sobranie sochineniy. Vol. I. Moscow-Leningrad: Izd-vo AN SSSR; 1951. pp. 577-582. (In Russ.)]
10. Страшнов В.И., Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., и др. Современные возможности комбинированной спинномозговой анестезии // Актуальные проблемы спинально-эпидуральной анестезии: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 1997. – С. 76–77. [Strashnov VI, Ignatov YuD, Zaycev AA, et al. Sovremennyye vozmozhnosti kombinirovannoy spinnomozgovoy anestezii. (Conference proceedings) Aktualnye problemy spinalno-epidural'noy anestezii. Ekaterinburg; 1997. P. 76-77. (In Russ.)]
11. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Бандар А., и др. Адекватность сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при верхнеабдоминальных операциях // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 30–33. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Bandar A, et al. Adekvatnost' sochetannoy kombinirovannoy spinal'no-epidural'noy anestezii pri verkhneabdominal'nykh operatsiyakh. *Anesteziol Reanimatol*. 2006;(4):30-33. (In Russ.)]
12. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Страшнов А.В., Мамедов А.Д. Управляемая гемодинамика при внутрибрюшных и внутригрудных операциях в условиях сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 67–73. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Strashnov AV, Mamedov AD. Controlled circulation during interabdominal and interthoracic operations under combined spinal-epidural general anesthesia. *Efferentnaya terapiya*. 2011;17(2):67-73. (In Russ.)]
13. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., и др. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. – 160 с. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, et al. Preduprezhdenie intraoperatsionnogo stressa i ego posledstviy. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. 160 p. (In Russ.)]
14. Страшнов В.И., Забродин О.Н. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 62–68. [Strashnov VI, Zabrodin ON. To the mechanisms of the protective effects of regional anesthesia in relation to the development of postoperative cognitive dysfunction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):62-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF16262-68>.

15. Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013;111 Suppl 1:i96-i113. <https://doi.org/10.1093/bja/aet401>.
16. Bevan RD. Influence of adrenergic innervation on vascular growth and mature characteristics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1478-1482. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.5.1478>.
17. Borg T, Modig J. Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29(7):739-742. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1985.tb02292.x>.
18. Cooke ED, Bowcock SA, Lloyd MJ, Pilcher MF. Intravenous lignocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective hip surgery. *Lancet*. 1977;2(8042):797-799. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)90727-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90727-9).
19. Cousins MJ, Wright CJ. Graft, muscle, skin blood flow after epidural block in vascular surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;133(1):59-64.
20. Davis FM, McDermott E, Hickton C, et al. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1987;59(5):561-571. <https://doi.org/10.1093/bja/59.5.561>.
21. Foate JA, Horton H, Davis FM. Lower limb blood flow during transurethral resection of the prostate under spinal or general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1985;13(4):383-386. <https://doi.org/10.1177/0310057X8501300409>.
22. Gasser JA, Betteridge DJ. Comparison of the effects of carvedilol, propranolol, and verapamil on *in vitro* platelet function in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl. 4:29-34. <https://doi.org/10.1097/00005344-199118041-00007>.
23. Gray DH, Mackie CE. The effect of blood transfusion on the incidence of deep vein thrombosis. *Aust N Z J Surg*. 1983;53(5):439-443. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1983.tb02481.x>.
24. Hall GM. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1985;67(1):25-29.
25. Halter JB, Pflug AE, Porte D. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *Clin Endocrinol Metabol*. 1977;45(5):936-944. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-5-936>.
26. Henny CP, Odoom JA, ten Cate H, et al. Effects of extradural bupivacaine on the haemostatic system. *Br J Anaesth*. 1986;58(3):301-5. <https://doi.org/10.1093/bja/58.3.301>.
27. Hjortso NC, Neumann P, Frøsig F, et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29(8):790-796. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1985.tb02302.x>.
28. Homann B, Blumenberg D, Lerner H. [Effect of anesthesia on blood coagulation factor XIII. (In German)]. *Anaesthesist*. 1984;33(3):145-148.
29. Jørgensen LN, Rasmussen LS, Nielsen PT, et al. Anti-thrombotic efficacy of continuous extradural analgesia after knee replacement. *Br J Anaesth*. 1991;66(1):8-12. <https://doi.org/10.1093/bja/66.1.8>.
30. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, et al. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg*. 1996;171(1):68-72; discussion 72-73. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80076-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80076-2).
31. McKenzie PJ, Wishart HY, Gray I, Smith G. Effects of anaesthetic technique on deep vein thrombosis. A comparison of subarachnoid and general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1985;57(9):853-857. <https://doi.org/10.1093/bja/57.9.853>.
32. Modig J, Malmberg P, Karlström G. Effect of epidural versus general anaesthesia on calf blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980;24(4):305-309. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1980.tb01553.x>.
33. Modig J, Borg T, Bagge L, Saldeen T. Role of extradural and of general anaesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anaesth*. 1983a;55(7):625-629. <https://doi.org/10.1093/bja/55.7.625>.
34. Modig J, Borg T, Karlström G, et al. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anaesthesia. *Anesth Analg*. 1983b;62(2):174-180. <https://doi.org/10.1213/0000539-198302000-00010>.
35. Modig J. The role of lumbar epidural anaesthesia as anti-thrombotic prophylaxis in total hip replacement. *Acta Chir Scand*. 1985;151(7):589-594.
36. Orr JE, Lowe GD, Nimmo WS, et al. A haemorheological study of lignocaine. *Br J Anaesth*. 1986;58(3):306-309. <https://doi.org/10.1093/bja/58.3.306>.
37. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of post-operative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7275.1493>.
38. Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg*. 1988;75(4):299-304.
39. Udelsman R, Norton FA, Jelenich SE, et al. Responses of hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin and the sympathetic system during controlled surgical and anaesthetic stress. *J Clin Endocr Metab*. 1987;64(5):986-94. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-5-986>.

♦ Информация об авторах

Олег Николаевич Забродин — д-р мед. наук, старший лаборант кафедры анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ozabrodin@yandex.ru.

Виктор Иванович Страшнов — профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vstrashnov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Oleg N. Zabrodin — Dr Med. Sci., Laboratory Assistant, Department of Anaesthesiology and Reanimatology. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: ozabrodin@yandex.ru.

Viktor I. Strashnov — Professor of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. E-mail: vstrashnov@mail.ru.