

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫБОРА МЕТОДА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Осиков М.В., Глазунов И.В., Силаев М.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) является высокотравматичным, технически сложным, но эффективным и широко востребованным методом лечения пациентов с гонартрозом, преследует достижение снижения болевого синдрома, восстановления функции коленного сустава и повышения качества жизни. Для купирования послеоперационного болевого синдрома у больных, перенесших ТЭКС, может применяться широкий спектр методов регионарного обезболивания, поэтому необходим адекватный и персонифицированный выбор метода регионарного обезболивания, который позволит снизить риск развития осложнений и улучшить результаты лечения. Цель работы – провести критический анализ литературных источников, индексированных в Pubmed и РИНЦ, посвященных методам оценки эффективности обезболивания после операции ТЭКС у пациентов с гонартрозом. Трудность выбора анестезиологического пособия в послеоперационном периоде обусловлена тем, что основное заболевание и оперативное вмешательство запускают стереотипные ответы организма в виде стресс-реакции с метаболическими и нейроэндокринными изменениями, а также воспалительный процесс с активацией процессов свободнорадикального окисления. Для оценки эффективности анестезии в послеоперационном периоде у больных, перенесших ТЭКС, применяют клинические методы (визуально-аналоговую шкалу, опросники боли) и инструментальные методы оценки гемодинамики, которые не информируют о метаболических, нейроэндокринных и флогогенных изменениях гомеостаза. Информативность показателей выраженности воспаления, иммунного статуса невысока, так как у пациентов с остеоартритом исходно наблюдается их повышенный уровень. Представляется перспективным и клинически востребованным дополнительное исследование редокс-статуса организма как универсального механизма повреждения путем оценки уровня в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, которое позволяет провести комплексную оценку редокс-статуса в динамике послеоперационного периода и обеспечивает индивидуальный подход при выборе способа обезболивания после ТЭКС у пациентов с гонартрозом.

Ключевые слова: гонартроз, эндопротезирование, обезболивание, свободнорадикальное окисление

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF CHOOSING A METHOD OF POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT IN PATIENTS WITH KNEE OSTHEOARTHRITIS AFTER TOTAL KNEE ARTROPLASTY

Osikov M.V., Glazunov I.V., Silaev M.A.

«South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

Total knee arthroplasty (TKA) is a highly traumatic, technically difficult, but effective and widely used method of treatment patients with knee osteoarthritis. TKA reduce pain, restore function of knee joint and improving the quality of life. A wide range of regional analgesia techniques are used in patients after TKA. Adequate and personified choice of regional analgesia techniques, that will reduce the risk of complications and improve treatment outcomes, was therefore needed. The aim of this study is a critical review of literary sources indexed in Pubmed and the Russian Science Citation Index on methods for assessing the effectiveness of analgesia in patient with knee osteoarthritis. The difficulty in choosing an anesthetic procedure is due to the fact that the underlying disease and surgical intervention trigger stereotypic body responses in the form of a stress reaction with metabolic and neuroendocrine changes, as well as an inflammatory process with activation of free radical oxidation processes. Clinical methods (visual analogue scale, pain questionnaires) and instrumental methods for assessing hemodynamics are used in patients undergoing TKA to assess the effectiveness of anesthesia in the postoperative period, that do not inform about metabolic, neuroendocrine and phlogogenic changes in homeostasis. The informational content of the indicators of severity of inflammation and immune status is not high, since in patients with osteoarthritis their increased level is initially observed. An additional study of the redox status of the organism as a universal mechanism of damage by assessing the level of serum products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, which allow a comprehensive assessment of the redox status in the dynamics of the postoperative period and provide an individual approach when choosing a method of pain management after TKA in patients with knee osteoarthritis.

Keywords: knee osteoarthritis, arthroplasty, pain management, free radical oxidation

В большинстве случаев операции по поводу эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей проводят пациентам, страдающим остеоартрозом, ревматоидным артритом или остеонекрозом (асептическим некрозом головки бедренной кости). Остеоартроз – это дегенеративное заболевание, поражающее суставные поверхности одного или нескольких суставов (чаще всего тазобедренного и коленного) [1]. Остеоартроз – это самая распространенная форма поражения крупных суставов нижних конечностей, главная причина снижения качества жизни, инвалидизации, особенно у пожилых людей. Только в 2010 г. в мире 250 миллионов человек (3,6% населения) страдали остеоартрозом коленного сустава. Причем женщины болеют чаще мужчин [2]. Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) показано пациентам с прогрессирующим остеоартрозом коленного сустава, это одна из наиболее часто выполняемых в мире операций. Цели ТЭКС – снижение болевого синдрома, восстановление мобильности и функций коленного сустава, повышение качества жизни больных. ТЭКС – высокотравматичное вмешательство, которое характеризуется выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде [3]. Согласно данным национальных регистров ежегодно увеличивается количество операций ТЭКС. В США к 2030 г. прогнозируется трехкратное увеличение, в Российской Федерации по данным регистра «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» за 2011–2013 гг. выполнено 5987 операций эндопротезирования коленного сустава, рост количества операций за 3 года составил 23% [4, 5]. Для защиты пациента от хирургической агрессии традиционно используется общая и спинномозговая анестезия; при общей анестезии обезболивание достигается системным применением опиоидных анальгетиков, при спинномозговой анестезии блокируют передачу нервного импульса на уровне корешков спинномозговых нервов путем введения в субарахноидальное пространство раствора местного анестетика. Для купирования послеоперационного болевого синдрома применяется мультимодальная аналгезия, которая включает в себя введение нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидных анальгетиков в сочетании с регионарными методами обезболивания, такими как:

- 1) продленная блокада бедренного нерва;
- 2) эпидуральная аналгезия;
- 3) однократная блокада бедренного и седалищного нервов;
- 4) инфильтрационная аналгезия периартикулярных тканей;
- 5) блокада геникулярных нервов.

Однако выбор метода анестезии и послеоперационного обезболивания в большинстве случаев обусловлен сложившейся практикой в лечебном учреждении и не является

персонализированным [6]. Неадекватное послеоперационное обезболивание может приводить к развитию осложнений, таких как острый инфаркт миокарда, венозные тромбоэмболические осложнения, пневмония, острое почечное повреждение, острое нарушение мозгового кровообращения, вторичный иммунодефицит, хронический болевой синдром и иные, а также замедлить реабилитацию пациента, увеличивать сроки и стоимость лечения [7].

Цель работы – провести критический анализ литературных источников, индексированных в Pubmed и РИНЦ, посвященных методам оценки эффективности обезболивания после операции ТЭКС у пациентов с гонартрозом.

В клинической практике для оценки эффективности послеоперационного обезболивания применяются «аналоговые шкалы боли», предполагающие ассоциацию оценки боли пациентом с цветом или длиной отрезка, среди них наиболее распространенная – визуально-аналоговая шкала (ВАШ), менее распространенные – цифровая рейтинговая шкала боли (NRS), вербальная рейтинговая шкала (VRS). Все они подходят для пациентов в сознании. К сожалению, ВАШ определяет только интенсивность боли, не предоставляя информации о ее качественных характеристиках. Опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire (MPQ)) и краткий опросник боли (Brief Pain Inventory (BPI)) позволяют оценивать болевой синдром независимо от индивидуальных особенностей уровня болевого порога [8, 9].

Любое оперативное вмешательство – это хирургическая агрессия, сопровождающаяся запуском стресс-ответа, повреждением клеточных структур, развитием воспалительного процесса, изменением метаболизма, эндокринного статуса, редокс-статуса, иммунного статуса, поэтому только клинические методы оценки послеоперационного болевого синдрома не могут в полной мере отразить изменения гомеостаза [10]. Стресс-ответ на операционную травму проявляется метаболическими, нейроэндокринными изменениями, одновременно запускается продукция про- и противовоспалительных маркеров [11]. Продолжительность оперативного вмешательства, возраст пациента, метод анестезии могут влиять на степень выраженности стресс-реакции [12]. Маркерами нейроэндокринного ответа на хирургическую травму являются уровень глюкозы плазмы, кортизола и инсулина в сыворотке крови [13].

В физиологических условиях клетки макрофагального ряда с помощью активных форм кислорода и ферментов разрушают погибшие клетки и элементы клеточного матрикса [14-16]. При повреждении тканей высвобождаются медиаторы воспаления, РНК и ДНК, продукты метаболизма, белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), фибриноген и другие факторы, которые обозначаются как фрагменты, ассоциированные с повреждением

(Damage-associated molecular pattern, DAMP) [17, 18]. DAMP взаимодействуют с рецепторами на поверхности макрофагов – Toll-подобные (TLR) и внутриклеточные Nod-подобные (NLR), что приводит к их активации, модификации «сигнальных молекул» под действием протеинкиназ и синтезу цитокинов при участии ядерного фактора каппа-B (NF-κB): интерлейкина 1β (ИЛ-1β), фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), ИЛ-6, интерферона-γ (ИФН-γ) [19]. M1-макрофаги продуцируют активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO), синтезируют и активируют протеазы (коллагеназу и агреканазу), вызывающие разрушение клеточных элементов. Простагландин E2 (PGE2), лейкотриен B4 (LTB4), NO, субстанция P, глутамат вызывают сенситизацию периферических болевых рецепторов и нейронов ноцицептивной системы, что резко повышает их возбудимость (рис. 1) [19]. M2-макрофаги, активация которых происходит под действием противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10, и ИЛ-13), обеспечивают выход из воспаления, фагоцитируют и разрушают иммунные комплексы [20]. При активации макрофагов происходит усиление образования АФК. Повышение содержания катехоламинов в крови в послеоперационном периоде усиливает образование АФК.

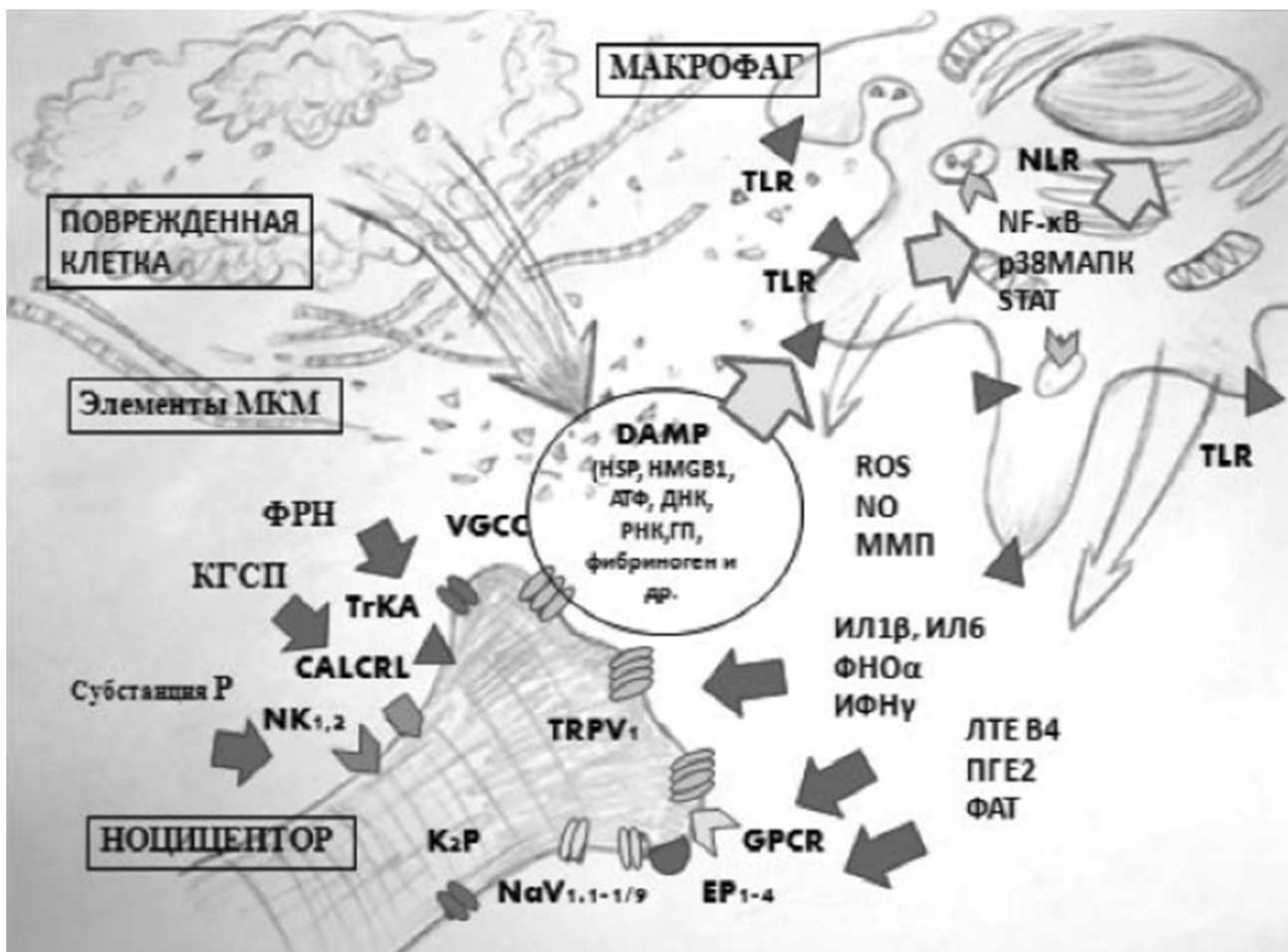


Рис. 1. Молекулярный механизм сенситизации периферического болевого рецептора при воспалении (цит. по [19])

АФК способны взаимодействовать со многими веществами, в том числе с ненасыщенными жирными кислотами, отнимая водород из групп $-CH_2-$ и превращая их в пероксидный радикал жирной кислоты, который может отнимать водород от другой молекулы жирной кислоты, и т.д. Запускается цепная реакция – перекисное окисление липидов (ПОЛ). АФК нужны лишь для инициирования реакции. Свободные радикалы, взаимодействуя с другими молекулами, превращаются в другие свободные радикалы либо неактивные продукты вследствие спонтанного разрыва цепи. Для обрыва цепной реакции используются антиоксиданты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион, к эндогенным неферментным антиоксидантам относятся α -токоферол, витамин К. Они защищают биологические структуры клеток от действия свободных радикалов за счет связывания пероксидных радикалов [10, 21]. Мишенями АФК и продуктов ПОЛ являются белки. Окислительная модификация белков (ОМБ) характеризуется образованием карбонильных групп (альдегидов и кетонов) и может быть и обратимой, и необратимой. Необратимое повреждение приводит к утрате их биологических свойств и дальнейшей деградации (рис. 2) [22].

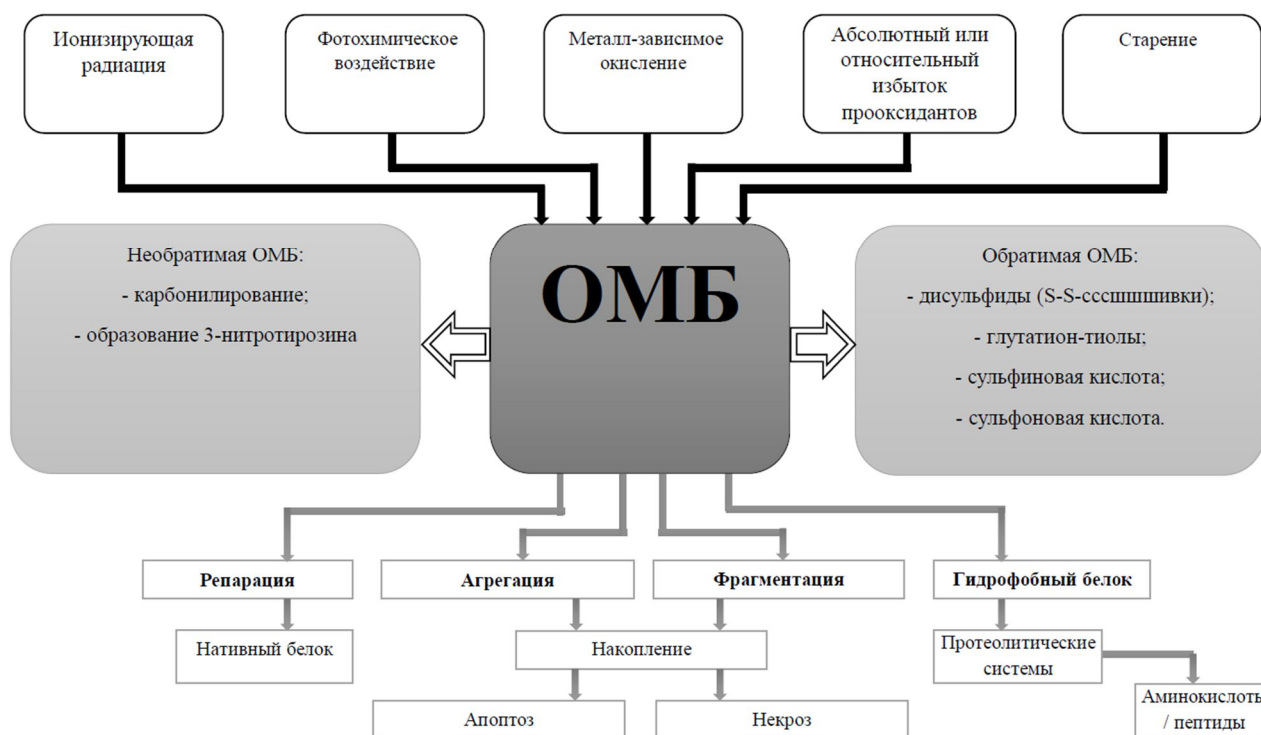


Рис. 2. Окислительная модификация белков: механизмы, варианты и последствия (цит. по [22])

Таким образом, ПОЛ и ОМБ являются универсальными механизмами повреждения в ответ на травму, а степень выраженности процессов свободнорадикального окисления может

отражать уровень провоспалительных цитокинов и медиаторов. Вследствие локального воспалительного ответа у больных с гонартрозом после ТЭКС повышается внутрисуставной уровень таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , и происходит привлечение макрофагов к месту травмы для утилизации поврежденных клеток и продуктов метаболизма [12, 23]. Провоспалительные цитокины вызывают не только локальное воспаление в области операции, но и системный воспалительный ответ, который характеризуется тахикардией, увеличением частоты дыхания, лейкоцитозом и лихорадкой [24].

Чрезмерный воспалительный ответ влияет на частоту послеоперационных осложнений, увеличивает сроки и стоимость лечения [7, 25]. Нормергический воспалительный процесс сдерживает иммуносупрессию в ответ на повреждение тканей и способствует более раннему восстановлению после операции [26]. Повышение внутрисуставного уровня ИЛ-6 коррелирует с более медленным восстановлением в течение первого месяца после операции, в то же время не было обнаружено такой взаимосвязи с уровнем ИЛ-6 и С-реактивным белком (СРБ) в сыворотке, поэтому Ugras A. A. *et al.* сообщают, что локальный воспалительный ответ важнее системного. Контроль за локальным воспалительным ответом может помочь в достижении лучших результатов лечения (рис. 3) [27].

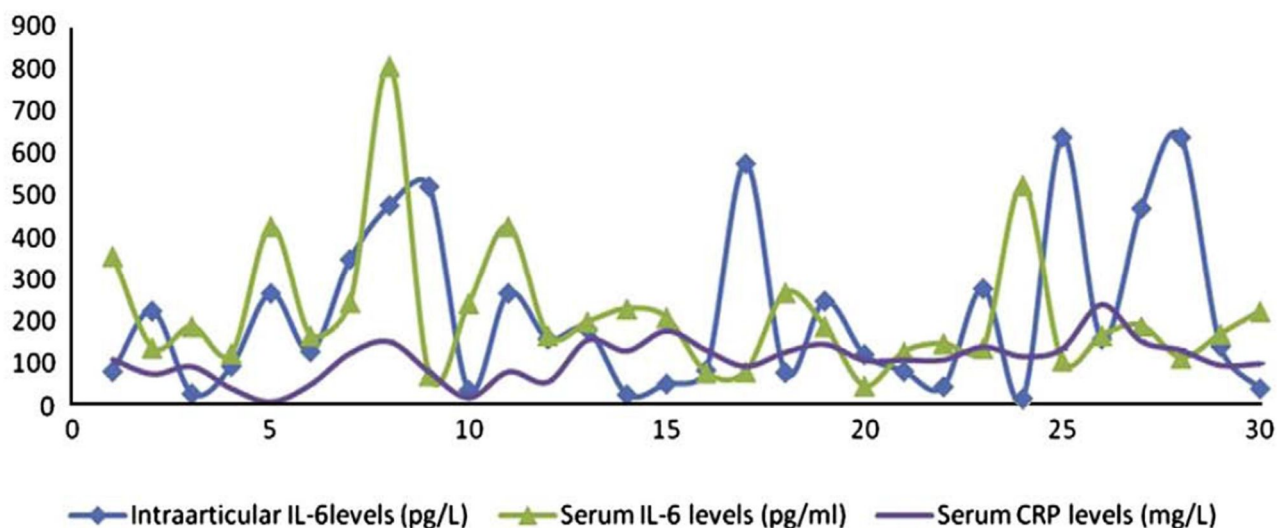


Рис. 3. Динамика уровня ИЛ-6 (внутрисуставного и в сыворотке) и СРБ в течение первого месяца после ТЭКС (цит. по [27])

Martin F. *et al.* в своей работе также показали, что блокада бедренного нерва способствует более раннему восстановлению после ТЭКС за счет снижения локального воспалительного ответа, в то время как концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-10) в сыворотке достоверно повышались как в группе системного обезболивания, так и в группе блокады

бедренного нерва, но статистически значимо не различались. При этом они не обнаружили корреляции между уровнем послеоперационной боли по ВАШ и уровнем цитокинов [28].

Однако Bagry H. *et al.* сообщают о корреляции между низким уровнем воспалительного ответа и низким уровнем болевого синдрома у пациентов с продленными блокадами седалищного нерва и поясничного сплетения в сравнении с системным введением морфина после ТЭКС. В качестве маркёров нейроэндокринного ответа на хирургическую травму они оценивали уровень глюкозы плазмы, кортизола и инсулина в сыворотке крови. Уровень этих маркёров был одинаковым в группе регионарных блокад (РБ) и в группе системного пациент-контролируемого обезболивания опиоидами. Однако количество лейкоцитов в крови в группе РБ было достоверно ниже ($p < 0,03$). Была выявлена значительная корреляция между уровнем инсулина и ИЛ-6 ($p < 0,05$). Исходный уровень СРБ и ИЛ-6 был сопоставим в обеих группах. Концентрация СРБ и ИЛ-6 через 24 и 48 часов повысилась в обеих группах, однако их уровень был ниже в группе РБ ($p < 0,05$) [24].

Таким образом, различные стратегии ведения периоперационного периода могут ограничивать локальный воспалительный ответ и иметь полезные эффекты для восстановления пациента после операции. Анестезия не только обладает обезболивающим эффектом, но и снижает чрезмерный ответ на хирургическую агрессию и защищает организм от операционной травмы [29]. Механизм ограничения воспалительного ответа, очевидно, связан с действием местных анестетиков – важнейшего компонента регионарных методов обезболивания. Испытания на крысах показали, что введение местных анестетиков в области нервных волокон или поврежденных тканей уменьшает отек и высвобождение провоспалительных маркёров [30]. Местные анестетики реализуют свои противовоспалительные механизмы путем прерывания ноцицептивной передачи (снижения нейрогенного воспаления). Они блокируют натриевые каналы сенсibilизированных провоспалительными медиаторами (PGE₂, ИЛ-1 и др.) ноцицепторов. Поскольку местное нейрогенное воспаление участвует в реализации реакций воспалительного процесса, то воздействие на него местными анестетиками будет влиять на периферическую и центральную сенсibilизацию, а сами местные анестетики могут ограничивать гиперергическое воспаление, не нарушая реализацию защитных реакций организма. Кроме этого, ограничение воспаления может быть достигнуто опиодсберегающим эффектом регионарных методов обезболивания, поскольку опиоиды обладают иммуносупрессивным действием [31, 32]. На роль маркёров выраженности воспалительных изменений могут претендовать показатели иммунного статуса, например ИЛ-1 β , NF- κ B, ИЛ-6, ФНО α , ИФН γ , ПГЕ₂, ЛТЕ В₄, субстанция Р. Однако у пациентов с остеоартритом наблюдается исходный повышенный уровень воспалительных маркёров [33].

Выводы

1. ТЭКС является высокотравматичной, технически сложной, но широко востребованной ортопедической операцией, которая вызывает выраженный стресс-ответ организма и нарушения гомеостаза, в ходе которого изменяются регуляция и выраженность воспалительного процесса, а также редокс-статус.
2. Для купирования послеоперационного болевого синдрома у больных, перенесших ТЭКС, может применяться широкий спектр методов регионарного обезболивания, поэтому необходим адекватный и персонифицированный выбор метода регионарного обезболивания, который позволит снизить риск развития осложнений и улучшить результаты лечения.
3. Для оценки эффективности анестезии в послеоперационном периоде у больных, перенесших ТЭКС, применяют клинические методы (визуально-аналоговую шкалу, опросники боли), которые не информируют о метаболических, нейроэндокринных и флогогенных изменениях гомеостаза. Представляется перспективным и клинически востребованным дополнительное исследование редокс-статуса организма как универсального механизма повреждения путем оценки уровня в сыворотке продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, которое позволяет провести комплексную оценку редокс-статуса в динамике послеоперационного периода и обеспечивает индивидуальный подход при выборе способа обезболивания после операции ТЭКС у пациентов с гонартрозом.

Список литературы

1. Дж. Эдвард Морган-мл., Мегид С. Михаил, Майкл Дж. Марри. Клиническая анестезиология: книга 3-я. М.: Издательство БИНОМ, 2014. 352 с.
2. Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M., Bridgett L., Williams S., Guillemin F., Hill C.L., Laslett L.L., Jones G., Cicuttini F., Osborne R., Vos T., Buchbinder R., Woolf A., March L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. vol. 73. no. 7. P. 1323-1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
3. Tedesco D., Gori D., Desai K.R., Asch S., Carroll I.R., Curtin C., McDonald K.M., Fantini M.P., Hernandez-Boussard T. Drug-Free Interventions to Reduce Pain or Opioid Consumption After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2017. vol. 152. no. 10. e172872. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.2872.
4. Hustedt J.W., Goltzer O., Bohl D.D., Fraser J.F., Lara N.J., Spangehl M.J. Calculating the Cost and Risk of Comorbidities in Total Joint Arthroplasty in the United States. *J. Arthroplasty*.

2017. vol. 32. no. 2. P. 355-361. DOI: 10.1016/j.arth.2016.07.025.

5. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Филь А.С., Муравьева Ю.В. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011-2013 годы // Травматология и ортопедия России. 2015. №1. С.136-151. DOI: 10.21823/2311-2905-2015-0-1.

6. Johnson R.L., Kopp S.L., Burkle C.M., Duncan C.M., Jacob A.K., Erwin P.J., Murad M.H., Mantilla C.B. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *British Journal of Anaesthesia*. vol. 116. no. 2. P. 163–176. DOI:10.1093/bja/aev455.

7. Milosavljevic S.B., Pavlovic A.P., Trpkovic S.V., Ilić A.N., Sekulic A.D. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients. *Med. Sci. Monit*. 2014. vol. 20. P. 1833-1840. DOI: 10.12659/MSM.890981.

8. Калядина С.А. Оценка боли и эффективность её контроля у онкогематологических больных: дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 125 с.

9. Харченко Ю.А. Адекватная оценка боли – залог её успешного лечения // Медицина и фармакология. 2014. Т4. №5. URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1229> (дата обращения: 15.09.2019).

10. Капитонов В.М., Остапченко Д.А. «Окислительный стресс» и его коррекция у больных с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. 2010. Т.6. №4. С.70-75. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-4-70.

11. Memtsoudis S.G., Valle A.G., Jules-Elyse K., Poultides L., Reid S., Starcher B., Ma Y., Sculco T.P. Perioperative inflammatory response in total knee arthroplasty patients: impact of limb preconditioning. *Reg. Anesth. Pain. Med*. 2010. vol. 35. no. 5. P. 412-416.

12. Eroğlu M., Kokulu S., Koca H.B., Demirboğan M.E., Baki E.D., Özcan Ö. The effects of general and spinal anesthesia on systemic inflammatory response in patients undergoing total knee arthroplasty. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2016. vol. 27. no. 3. P. 153-159. DOI: 10.5606/ehc.2016.31.

13. Bagry H., de la Cuadra Fontaine J.C., Asenjo J.F., Bracco D., Carli F. Effect of a Continuous Peripheral Nerve Block on the Inflammatory Response in Knee Arthroplasty. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2008. vol. 33. no. 1. P. 17-23. DOI: 10.1016/j.rapm.2007.06.398.

14. Kotas M.E., Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015. vol. 160. no. 5. P. 816-827. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.010.

15. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Эволюция воспаления // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. №4. С.5-13.

16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008. no. 454. P. 428-435. DOI: 10.1038/nature07201.

17. Scrivo R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as «common soil» of the

multifactorial diseases. *Autoimmun Rev.* 2011. vol. 10. no. 7. P. 369-74. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.12.006.

18. Mullen L.M., Chamberlain G., Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res. Ther.* 2015. vol. 17. no. 122. DOI: 10.1186/s13075-015-0645-y.

19. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты // Научно-практическая ревматология. 2016. Т.54. №6. С.693-70.

20. Laskin D.L. Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity: a battle of forces. *Chem. Res. Toxicol.* 2009. vol. 22. no.8. P. 1376-1385. DOI: 10.1021/tx900086v.

21. Молекулярные механизмы повреждения. Методические разработки для самостоятельной работы студентов медицинских ВУЗов / Под редакцией профессора Г.В. Порядина. М.: РГМУ, 2009. 50 с.

22. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях / Методические рекомендации для научных работников, аспирантов и преподавателей вузов медицинского и биологического профилей: Рязань, 2014. 60 с.

23. Cemal Kural, Alev Kural, Fatma Demirez, Macit Koldaş, Ercan Çetinus. Which is more important after total knee arthroplasty: Local inflammatory response or systemic inflammatory response? *The Knee.* 2011. vol. 18. no. 2. P. 113–116. DOI: 10.1016/j.knee.2010.03.004.

24. Munford R.S., Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. vol. 163. no. 2. P. 316-321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.

25. Orosz J.E., Braz M.G., Golim M.A., Barreira M.A., Fecchio D., Braz L.G., et al. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia. *Inflammation.* 2012. vol. 35. no 6. P. 1807-1813. DOI: 10.1007/s10753-012-9501-2.

26. Hall G.M., Peerbhoy D., Shenkin A., Parker C.J., Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br. J. Anaesth.* 2001. vol. 87. no. 4. P. 537-542. DOI: 10.1093/bja/87.4.537.

27. Ugraş A.A., Kural C., Kural A., Demirez F., Koldaş M., Çetinus E. Which is more important after total knee arthroplasty: Local inflammatory response or systemic inflammatory response? *The Knee.* 2011. vol. 18. no. 2. P. 113–116. DOI: 10.1016/j.knee.2010.03.004.

28. Martin F., Martinez V., Mazoit J.X., Bouhassira D., Cherif K., Gentili M.E., Piriou P., Chauvin M., Fletcher D. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology.* 2008. vol. 109. no. 3. P. 484-490. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318182c2a1.

29. Kelbel I., Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr. Opin. Anaesthesiol* 2001. vol. 14. no. 6. P. 685-691.
30. Pham-Marcou T.A., Gentili M., Asehnoune K., Fletcher D., Mazoit J.X. Effect of neurolytic nerve block on systemic carrageenan-induced inflammatory response in mice. *Br. J. Anaesth.* 2005. vol. 95. no. 2. P. 243-246. DOI: 10.1093/bja/aei150.
31. Curatolo M. Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome? *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010. vol. 27. no. 7. P. 586-591. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833963c8.
32. Grosu I., Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol.* 2015. vol. 81. no. 9. P. 1001-1009.
33. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. vol. 23. no. 5. P. 471–478. DOI:10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.