

Карамышев А.М.¹, Илюкевич Г.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Karamyshev A.¹, Ilukevich G.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Влияние анестезиологического пособия на эндокринно-метаболический компонент стресс-ответа при хирургической коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы у детей

The influence of anesthesia techniques on endocrine-metabolic component of stress response in surgical correction of congenital malformations of urinogenital system in children

Резюме

В данной работе оценены эффективность и безопасность различных методов анестезии у 123 детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы (ВПРМПС) на основании сравнительного анализа уровня кортизола, глюкозы и лактата. В зависимости от вида анестезии пациенты были разделены на 3 группы: многокомпонентная сбалансированная ингаляционная анестезия (группа 1, n=37), общая ингаляционная анестезия в сочетании с каудальной блокадой раствором местного анестетика (группа 2, n=41), общая ингаляционная анестезия с каудальной блокадой комбинацией раствора местного анестетика и адьюванта (группа 3, n=45). Проведенное исследование показало наибольшую эффективность и безопасность методики сочетанной анестезии с применением комбинации растворов местного анестетика и адьюванта при оперативных вмешательствах по коррекции ВПРМПС у детей, о чем свидетельствовали изучаемые лабораторные показатели.

Ключевые слова: анестезия у детей, регионарная анестезия, каудальная анестезия, стресс-ответ, кортизол, глюкоза, лабораторные показатели.

Abstract

In this work, there were assessed the effectiveness and safety of various anesthesia methods in 123 children during surgical correction of congenital defects of urogenital system on the base of comparative analysis of the level of cortisol, glucose, and lactate. All patients were divided in 3 clinical groups with different anesthesia technique. The surgery for the patients of three groups was carried out according to the following methods: the multicomponent balanced inhalation anesthesia (group 1, n=37); common inhalation anesthesia in combination with caudal blockade with solution of local anesthetic (group 2, n=41); common inhalation anesthesia with caudal blockade with a combination of solution of local anesthetic and an adjuvant (group 3, n=45).

The research showed the greatest effectiveness and safety of the technique of combined anesthesia with the use of combination of solutions of local anesthetic and adjuvant during surgical correction of children's congenital urogenital defects. It was proved by the studied laboratory indices.

Keywords: children's anesthesia, regional anesthesia, caudal anesthesia, stress response, cortisol, glucose, laboratory indicators.

■ ВВЕДЕНИЕ

Любое оперативное вмешательство сопровождается хирургическим стресс-ответом, степень выраженности проявлений которого зависит от травматичности операции и адекватности периоперационного анестезиологического пособия. В связи с этим одной из актуальных задач современной анестезиологии является периоперационная модуляция хирургического стресс-ответа путем воздействия на различные звенья ноцицептивной системы. В настоящее время доказанным является тот факт, что регионарные методы анестезии способны наиболее эффективно блокировать болевую импульсацию, что, несомненно, расширяет горизонты применения регионарных блокад в анестезиологическом обеспечении как у взрослых, так и у детей [1–4]. Согласно концепции применения сочетанной анестезии регионарные блокады, включенные в их состав как обезболивающий компонент, позволяют значительно уменьшить концентрацию и дозы анестетиков, и наркотических анальгетиков, что особенно важно в педиатрической практике [5, 6].

Широкое применение в клинической практике регионарной анестезии потребовало и оценки ее адекватности и эффективности. В современной анестезиологии с этой целью наиболее часто применяются как клинические признаки, так и лабораторные показатели – уровни «гормонов стресса» (АКТГ, кортизола, катехоламинов, СТГ, инсулина, глюкозы), характеризующих эндокринно-метаболический стресс-ответ пациента на хирургическое вмешательство [1, 7–9]. Наиболее доступным, но, к сожалению, до сих пор не ставшим рутинным в клинической практике методом оценки является уровень глюкозы, мониторинг которого может быть осуществлен во всех учреждениях здравоохранения и при любых видах анестезии, в том числе и у детей. Количественные изменения ряда лабораторных показателей коррелируют друг с другом и с другими показателями, определяя выраженность стресс-ответа и адекватность проводимой анестезиологической защиты [1, 4, 7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность анестезиологического пособия у детей при хирургической коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы путем проведения сравнительного анализа лабораторных показателей эндокринно-метаболического компонента стресс-ответа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является проспективным и рандомизированным, на его проведение было получено положительное заключение этического комитета и информированное согласие родителей. Оно включало 123 пациента (все мальчики), которым в отделении урологии Гомельской областной клинической больницы за период с 2016 по 2018 г. выполнялись плановые оперативные вмешательства по коррекции врожденных пороков развития нижних мочевыводящих путей и половых органов. Медиана возраста (Me [25; 75%]) составила 2 года (2; 4), медиана массы тела 15,0 кг (13,0; 20,0), медиана роста 96,0 см (90,0; 113,0). Критерии включения: дети в возрасте от 4 мес. до 10 лет, наличие показаний к проведению радикального хирургического лечения по поводу коррекции врожденных пороков развития мочеполовой системы (ВПРМПС), подписанное информированное согласие родителей ребенка на проведение конкретного вида анестезиологического обеспечения, физический статус пациентов по ASA I-II, вес ребенка до 30 кг. Критерии исключения: наличие грубой неврологической симптоматики, септического состояния у пациента до проведения анестезии, инфекция в месте планируемой пункции при проведении регионарной анестезии, аллергические реакции в анамнезе на лекарственные средства для общей и регионарной анестезии, тромбоцитопения.

Пациенты госпитализировались в стационар накануне операции со стандартным объемом обследования согласно протоколам диагностики и лечения, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ от 08.06.2011 г № 615 «Об утверждении клинического протокола анестезиологического обеспечения»).

В зависимости от вида анестезиологического пособия все пациенты были подразделены на 3 клинические группы: 1-я группа (n=37) – пациенты оперированы под многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезией с искусственной вентиляцией легких (МСИА), 2-я группа (n=41) – под общей ингаляционной анестезией в сочетании с каудальной блокадой 0,25%-м раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела (ОА+КБ), 3-я группа (n=45) – под общей ингаляционной анестезией с каудальной блокадой 0,25%-м раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг массы тела и адьювантом 0,1%-м раствором морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг массы тела (ОА+КБМС). Виды оперативных вмешательств и анестезиологических пособий представлены в табл. 1.

Таблица 1

Виды оперативных вмешательств и анестезиологических пособий у пациентов трех клинических групп

Название операции	1-я группа (МСИА)	2-я группа (ОА+КБ)	3-я группа (ОА+КБМС)	Всего
Формирование уретры	18	18	21	57
Закрытие свища уретры, планулопластика, выпрямление полового члена и циркумцизио	4	3	5	12
Низведение яичек, удаление водянки яичек и сперматоцеле	15	20	19	54
Всего	37	41	45	123

Все пациенты при оценке операционно-анестезиологического риска по классификации ААА относились к I-II классу, по шкале ASA (классификация физического состояния) – к I-II классу. Статистически значимых антропометрических различий по риску анестезии, физическому статусу, объему и продолжительности оперативного вмешательства между группами не выявлено ($p > 0,05$, критерий Краскела – Уоллиса).

Методика проводимой анестезии включала следующие компоненты: у всех пациентов премедикация – атропин 0,1% в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно за 30 минут до операции; ингаляционная индукция анестезии севофлюраном в дозе 8 об% и смеси закиси азота с кислородом (0,5/0,5) с потоком свежего газа через лицевую маску, превышающим минутный объем дыхания пациента (МОД), далее выполнялась установка ларингеальной маски (ЛМ), подбор которой осуществлялся по массе тела и возрасту [10].

У пациентов после обеспечения проходимости верхних дыхательных путей продолжалась подача газонаркотической смеси. Поддержание анестезии выполнялось смесью закиси азота с кислородом (0,6/0,4) в сочетании с севофлюраном (МАК 1,5–1,8) у пациентов 1-й группы, а у пациентов 2 и 3-й групп – ингаляцией кислородно-воздушной смесью в сочетании с севофлюраном (МАК 0,8–1,0). При необходимости в миорелаксации – использовался атракуриум. Респираторная поддержка в режиме спонтанного дыхания либо в режиме PCV выполнялась наркозно-дыхательным аппаратом Primus. С целью интраоперационного обезболивания применялось внутривенное введение фентанила в дозе 7,7 (5,98; 9,09) мкг/кг в 1-й группе, во 2-й группе – каудальная блокада 0,25%-м раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг по стандартной методике и в 3-й группе – каудальная блокада 0,25%-м раствором бупивакаина в дозе 1 мл/кг и адьювантом 0,1%-м раствором морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг. На данную методику анестезии авторами получена приоритетная справка (№ а 20170037 от 07.02.2017 г.) и утверждена инструкция Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.12.2017 г. № 038-0617.

Интраоперационный мониторинг состояния пациента включал электрокардиографию, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, термометрию, контроль газового состава (концентрации кислорода, закиси азота, ингаляционного анестетика) во вдыхаемой и выдыхаемой смеси, определение минимальной альвеолярной концентрации ингаляционного анестетика (МАК), концентрации углекислоты на вдохе и выдохе. Нами также производилась регистрация параметров вентиляции – дыхательного объема, минутного объема дыхания, пикового давления на вдохе (P_{max}), сопротивления дыхательных путей, комплаенса. Для оценки уровня глубины наркозного сна контролировали показатели биспектрального индекса (BIS). С учетом всех вышеперечисленных параметров оценивали адекватность течения анестезии.

Всем пациентам удаление ЛМ проводилось на операционном столе, далее пациенты 1-й и 2-й групп переводились в профильное отделение урологии, а пациенты 3-й группы поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации, где наблюдались в течение не менее суток послеоперационного периода.

Обезболивание в послеоперационном периоде: парацетамол в дозе 15 мг/кг внутривенно до 3 раз в сутки и дополнительно при появлении жалоб на болевой синдром.

Качество и длительность послеоперационного обезболивания оценивали по поведенческой шкале CHEOPS.

Забор крови для проведения лабораторных исследований производился из периферической вены по общепринятым правилам на следующих этапах периоперационного периода: после ингаляционной индукции анестезии (1-й этап); максимально травматичный этап операции (2-й этап); ранний послеоперационный период – в течение 2 часов (3-й этап). Показатели глюкозы и лактата венозной крови определяли анализатором Radiometr ABL 800. Уровень сывороточного кортизола определялся твердофазным иммуноферментным анализом набором реагентов «Кортизол-ИФА». За норму приняты следующие показатели: базальный уровень кортизола (9:00–12:00) у детей до 1 года 80–630 нмоль/л; от 1 года до 16 лет – 83–580 нмоль/л, уровень глюкозы и лактата венозной крови – 3,3–6,1 ммоль/л и 0,8–1,3 ммоль/л соответственно [11].

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ Statistica 8,0 и Microsoft Excel для Windows 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95%. Отличия считались достоверными при $P < 0,05$. Распределение не соответствовало нормальному – для проверки нормальности использовался критерий Шапиро – Уилка ($p < 0,05$). Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики. Для сравнения трех независимых групп использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса и критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения двух зависимых групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения уровня гормона-стресса кортизола в крови и, как следствие, избыточной симпатoadреналовой стимуляции метаболической наработки глюкозы и лактата во время проведения анестезиологического пособия могут свидетельствовать о недостаточном уровне защиты организма от хирургического стресс-ответа и стать поводом для оценки адекватности того или иного метода анестезии, обладающего максимальной ноцицептивной защитой.

Для оценки влияния трех различных используемых нами методик анестезиологического пособия при коррекции ВПРМПС у детей на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа нами проведен сравнительный анализ динамики изменения уровня сывороточного кортизола, глюкозы и лактата в венозной крови, свидетельствующих об адекватности проводимого анестезиологического пособия и органной перфузии. Полученные нами данные по уровню кортизола, глюкозы и лактата на фоне применяемых нами методов анестезии у пациентов 1, 2 и 3-й клинических групп на этапах периоперационного периода представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов не было выявлено статистически значимых отличий уровня кортизола на трех этапах наблюдения между

группами 1, 2 и 3 соответственно ($p > 0,016$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони).

У пациентов 2-й и 3-й групп на 2-м этапе исследования выявлены статистически значимо меньшие значения кортизола по сравнению с исходным уровнем на 1-м этапе, что могло свидетельствовать о более мощной, чем при общей анестезии, блокаде ноцицептивной чувствительности при применении регионарных методов обезболивания на максимально травматичном этапе операции ($P < 0,05$, критерий Вилкоксона).

При анализе уровня глюкозы венозной крови статистически значимые отличия не выявлены у пациентов 1, 2 и 3-й групп на трех этапах исследования ($p > 0,016$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони), что также свидетельствовало о достаточно полном и эффективном обезболивании. Однако при сравнении двух зависимых переменных выявлены различия на 3-м этапе анестезиологического пособия у пациентов 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$) в сторону более низких значений уровня глюкозы по сравнению с показателями на предыдущем этапе, что также может указывать на более выраженное прерывание болевой импульсации в раннем послеоперационном периоде при использовании каудальной блокады в качестве обезболивающего компонента общей анестезии.

При сравнительной оценке уровней лактата венозной крови нами не выявлено статистически значимых различий между группами 1, 2 и 3 на трех этапах анестезиологического пособия ($p > 0,016$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони). Однако имеются статистически

Таблица 2

Динамика изменения показателей уровня сывороточного кортизола, глюкозы и лактата у пациентов трех групп на различных этапах периоперационного наблюдения (Ме 25%; 75%)

Показатель	Клинические группы	Этапы исследования		
		1-й	2-й	3-й
Кортизол, нмоль/л	1-я группа	534,45 (319,0; 715,0)	403,2 (241,6; 677,7)	271,75 (215,2; 03,35)
	2-я группа	516,9 (420,75; 820,7)	303,35* (230,4; 472,5)	200,0 (168,0; 648,2)
	3-я группа	547,65 (314,4; 579,2)	265,1* (185,4; 336,8)	356,1 (191,0; 544,1)
Глюкоза, ммоль/л	1-я группа	5,30 (4,8; 5,7)	5,9 (4,95; 6,15)	5,05 (4,45; 5,85)
	2-я группа	5,35 (4,8; 5,8)	5,4 (5,01; 5,90)	4,7 (4,20; 5,20)*
	3-я группа	5,10 (4,6; 5,6)	5,0 (4,70; 6,20)	4,6 (3,70; 5,40)*
Лактат, ммоль/л	1-я группа	1,55 (1,20; 2,05)	1,35 (1,15; ,50)*	0,85 (0,80; 1,35)*
	2-я группа	1,65 (1,30; 2,20)	1,10 (0,80; 1,10)*	0,80 (0,70; 1,11)*
	3-я группа	1,61 (1,30; 2,10)	1,20 (0,90; 1,70)*	1,01 (0,90; 1,20)*

Примечание: * достоверность различий показателей по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона).

Таблица 3

Результаты оценки качества послеоперационного обезбоживания в баллах (CHEOPS) у пациентов трех групп на различных этапах периоперационного наблюдения (Me (25%; 75%))

Этапы послеоперационного периода	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
Через 1 час	8 (6; 10)	4 (4; 4)	4 (4; 4)	<0,016*
Через 24 часа	6 (5; 6)	4 (4; 5)	4 (4; 6)	<0,016*

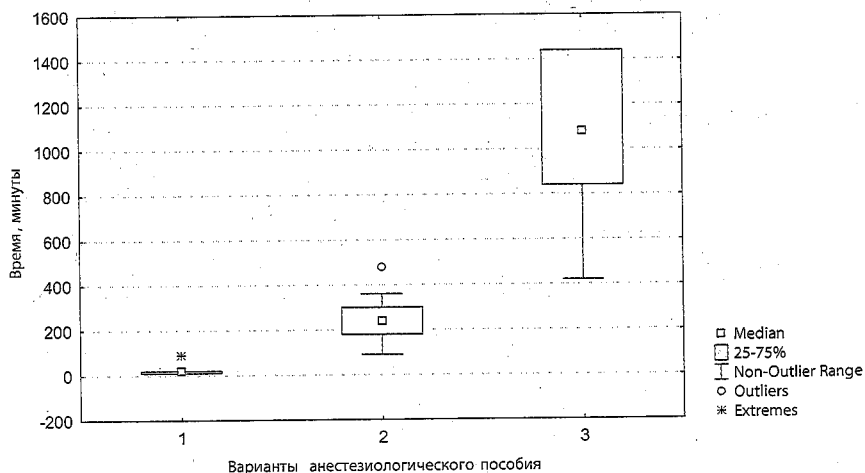
Примечание: * критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

значимые различия на 2-м и 3-м этапах исследования с предыдущими данными во всех изучаемых группах в сторону более низких их значений, что может свидетельствовать об адекватном обезбоживании, вентилиации, перфузии на максимально травматичном этапе операции и в раннем периоперационном периоде при использовании исследуемых видов анестезиологических пособий ($P < 0,05$, критерий Вилкоксона).

Для оценки качества обезбоживания в раннем послеоперационном периоде нами использовалась поведенческая шкала боли детской больницы Восточного Онтарио Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (1985) [12]. Полученные данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, сравнительная оценка баллов по шкале CHEOPS выявила статистически значимые различия как через 1 час, так и через 24 часа после операции в сторону более низких значений в группах 2 и 3, что может свидетельствовать о более эффективном послеоперационном обезбоживании при использовании в качестве анальгетического компонента каудальной анальгезии.

При сравнительном анализе времени от момента завершения операции до первой потребности в дополнительном обезбоживании выявлены статистически значимые различия между группами 1, 2 и 3 (см. рисунок).



Зависимость длительности послеоперационного обезбоживания от выбора анестезиологического обеспечения у пациентов трех исследуемых групп (Me 25%; 75%)

Таблица 4

Динамика изменения биспектрального индекса (BIS, %) у пациентов трех групп на различных этапах периоперационного наблюдения (Me (25%; 75%))

Клинические группы	Этапы исследования			
	1-й	2-й	3-й	4-й
1-я группа	95–99	38–41	40–42	86–89
2-я группа		42–55	48–60	85–89
3-я группа		45–54	55–64	73–79

Выявленные статистически значимые различия между всеми исследуемыми группами указывают на выраженность и длительность послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших коррекцию порока под сочетанной анестезией, особенно с применением комбинации местного анестетика и адъюванта морфин спинал ($P < 0,0016$).

Нами проведен также сравнительный анализ мониторингового значения биспектрального индекса (BIS) на четырех этапах периоперационного периода: 1 – до индукции общей анестезии; 2 – этап начала операции; 3 – максимально травматичный этап; 4 – пробуждение пациента (табл. 4).

При анализе мониторингового значения BIS получены следующие результаты: до индукции общей анестезии статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). На этапе начала операции или разреза кожи и на максимально травматичном этапе при сравнении трех групп нами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в пользу более высоких значений в группах 2 и 3, что может свидетельствовать об отсутствии необходимости в углублении анестезии, применяя каудальную блокаду в качестве анальгетического компонента. На этапе пробуждения пациента при сравнении значений BIS выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами в пользу более высоких значений в группах 1 и 2 ($p < 0,05$), которые могли указывать на остаточную седацию в группе 3, где эпидурально применялась комбинация растворов местного анестетика и адъюванта 0,1% морфин спинал в дозе 0,02 мг/кг.

Нами проведен также анализ и дана оценка времени удаления ЛМ после окончания операции у пациентов трех групп. Медиана составила 10 (9; 12); 3 (2; 5); 3 (3; 5) соответственно в первой, второй и третьей группах сравнения ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони). Выявленные статистически значимые различия свидетельствуют о более выраженном угнетении сознания при использовании многокомпонентной сбалансированной ингаляционной анестезии, чем остаточная седация, при применении разработанной авторами методики анестезии.

Фармакоэкономический аспект нашего исследования проводился путем оценки потребности в ингаляционном анестетике севофлуране (ABBVIE) и производному показателю МАК, который регистрировался нами на трех этапах периоперационного периода: 1-й – ингаляционная индукция анестезии; 2-й – максимально травматичный и 3-й – окончание оперативного вмешательства (табл. 5).

Таблица 5

Динамика изменения показателя МАК у пациентов трех групп на различных этапах периоперационного наблюдения (Me (25%; 75%))

Показатель	Клинические группы	Этапы исследования		
		1-й	2-й	3-й
МАК (Me 25%; 75%)	1-я группа	2,4 (2,2; 2,5)	1,6 (1,5; 1,7)	1,5 (1,5; 1,7)
	2-я группа	2,0 (1,5; 2,5)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)
	3-я группа	2,5 (2; 2,5)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,0)

Медиана МАК на этапе индукции анестезии не имела значимых различий ($p > 0,05$), но на максимально травматичном этапе и на этапе окончания операции, сравнивая медиану МАК в исследуемых группах, нами выявлены статистически значимые различия в пользу более низких значений в группах 2 и 3 ($p < 0,05$), что указывает на отсутствие необходимости более глубокого уровня анестезии и уменьшение расхода ингаляционного анестетика севофлурана.

За время проведения данной исследовательской работы осложненный каудальной анестезии, описанных в литературе, не выявлено [13]. Что касается осложнений использования адьюванта-опиоида морфин спинал для нейроаксиального применения, то отмеченные тошнота и рвота не имели какой-либо статистической значимости у пациентов всех трех групп. У пациентов 3-й группы в большом проценте случаев отмечался зуд носа и лица. Связанного с опиоидами отсроченного угнетения дыхания у пациентов, перенесших коррекцию ВПРМПС под сочетанной анестезией с использованием для каудальной анестезии комбинации 0,25%-го раствора местного анестетика и адьюванта 0,1%-го морфина спинал в дозе 0,02 мг/кг, не выявлено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность разработанной нами методики сочетанной анестезии с применением каудальной блокады комбинацией растворов местного анестетика и адьюванта 0,1%-го морфина спинал (0,02 мг/кг) при оперативных вмешательствах по коррекции врожденных пороков развития нижних мочевыводящих путей и половых органов у детей. Динамика лабораторных показателей (сывороточный кортизол, уровень глюкозы и лактата венозной крови), характеризующих выраженность хирургического стресс-ответа в условиях различных методик анестезии (поэтапная динамика), свидетельствует о более выраженном влиянии сочетанной общей ингаляционной анестезии и каудальной блокады на его эндокринно-метаболический компонент при меньшей потребности в препаратах для ингаляционной анестезии, о чем свидетельствует динамика показателей BIS и МАК.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ovechkin A.M. (2008) Hirurgicheskii stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost i sposobyi modulyatsii [Surgical stress response, its pathophysiological significance, and methods of modulation]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, no 4, pp. 49–62.
2. Shurov A.V. (2008) Vliyaniye razlichnykh metodov anestezii na endokrinno-metabolicheskoe zveno hirurgicheskogo stress-otveta [Influence of different methods of anesthesia on endocrine-metabolic element of surgical stress response]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, no 1, vol. 2, pp. 21–27.
3. Ilukevich G.V. (2012) Metabolicheskie proyavleniya stress-otveta pri operativnykh vmeshatelstvakh v oblasti promezhnosti v usloviyakh anestezilogicheskoy zaschityi raznymi metodami [Metabolic manifestations of stress-response in surgical interventions in the crotch area in conditions of anesthetic protection with different methods]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*, vol. 2, no 1, pp. 61–63.
4. Lyuboshevskiy P.A. (2014) Vozmozhnosti otsenki i korrektsii hirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vyisokoy travmatichnosti [Possibilities of assessment and correction of surgical stress response in highly traumatic surgeries]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*, no 4, pp. 5–21.
5. Nakamura T. (1991) Metabolic and endocrine responses to surgery during caudal analgesia in children. *Canadian journal anesthesia*, vol. 38, no 8, pp. 969–973.
6. Kulagin A.E. (2012) Kaudalnaya anesteziya v pediatrii [Caudal anesthesia in pediatrics]. *Zdravoohraneniye*, no 4, pp. 35–38.
7. Tochilo S.A. (2013) *Laboratornaya otsenka stepeni analgezii pri provedenii mnogokomponentnoy sbalansirovannoy anestezii* [Laboratory assessment of the degree of analgesia in multicomponent balanced anesthesia]. *Fundamentalnyye i prikladnyye problemy stressa: materialy III Mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Fundamental and applied problems of stress: materials of the III International scientific-practical conference]. Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, pp. 106–108.
8. Karamyishev A.M. (2018) Vyibor metoda anestezii pri operativnykh vmeshatelstvakh po povodu vrozhdennykh porokov razvitiya mochepolovoy sistemy u detey [Selection of the method of anesthesia in surgical interventions in congenital malformations of the genitourinary system in children]. *Problemy zdorovya i ekologii*, vol. 1, no 55, pp. 21–25.
9. Karamyishev A.M. (2018) Gemodinamicheskie proyavleniya stress-otveta i vyibor metoda anestezii pri hirurgicheskoy korrektsii vrozhdennykh porokov razvitiya mochepolovoy sistemy u detey [Hemodynamic manifestations of stress response and selection of the method of anesthesia in surgical correction of congenital malformations of the genitourinary system in children]. *Meditsina*, vol. 1, no 100, pp. 49–55.
10. Kurek V.V. (2011) *Detskaya anesteziologiya, reanimatologiya i intensivnaya terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo* [Pediatric anesthesiology, resuscitation, and intensive care. Practical guide]. M.: Izdatelstvo "Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo", 992 p.
11. Divinskaya V.A. (2011) *Detskaya endokrinologiya* [Pediatric endocrinology]. Simferopol, 219 p. (in Russian)
12. Pasternak G.I. (2013) Otsenka boli u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta [Assessment of pain in newborns and young children]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, vol. 4, no 51, pp. 31–36.
13. Geodakyan O.S. (2004) Analiz oslozhneniy i pobochnykh effektov kaudalnoy epiduralnoy anestezii u detey [Analysis of complications and side effects of caudal epidural anesthesia in children]. *Vestnik intensivnoy terapii*, no 1, pp. 34–39.