

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ УГЛЕВОДАМИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, ИММУННЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУСЫ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ПИЩЕВОДЕ

**Тарасова И.А.¹, Инвиева Е.В.², Бунятян К.А.², Цховребов А.Т.²,
Никода В.В.², Шестаков А.Л.²**

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Цель – изучение влияния предоперационной подготовки углеводами на выраженность метаболических, иммунных и воспалительных реакций при проведении обширных реконструктивных вмешательств на пищеводе.

В 2014-2017 гг. в отделении хирургическом I проведено проспективное рандомизированное исследование роли преднагрузки углеводами в модуляции выраженности операционного стресс-ответа у пациентов после обширных торакоабдоминальных операций (торакоскопическая и открытая эзофагэктомия, заградная пластика пищевода) в сочетании с протоколом программы ускоренного выздоровления. 30 пациентов путем рандомизации были распределены на 2 группы: пациенты группы А (n = 16) получали преднагрузку углеводами в виде 12,5% раствора мальтодекстрина *per os* или энтерально. У пациентов с дисфагией преднагрузка проводилась внутривенным введением 12,5% раствора глюкозы в эквивалентных объемах. Пациентам группы В (n = 14) преднагрузка углеводами не проводилась. Группы не отличались по полу, возрасту, типам операций и заболеваний. Уровень глюкозы, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) были измерены до и в 1-е сутки после операции, уровень интерлейкинов (IL-6, IL-10, IL-8) и индекса IL-8/IL-10 – до операции, в 1-е и 5-е сутки после операции. Показатели иммунного статуса были оценены до операции и в 5-е сутки после операции.

Стрессовая гипергликемия (> 7,8 ммоль/л) значимо чаще встречалась у пациентов группы В (50%), чем в группе А (6%), $p = 0,012$. Инсулинорезистентность, измеренная НОМА-IR, в группе В отмечалась у 71% пациентов и у только 25% в группе А, $p = 0,027$. При индивидуальном анализе иммунного статуса зарегистрирована более выраженная тенденция к восстановлению показателей к 5-м суткам

Адрес для переписки:

Тарасова Ирина Александровна
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский
университет)
119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., 2.
Тел.: 8 (499) 248-13-91.
Факс: 8 (499) 246-89-88.
E-mail: rnchsurgery1@mail.ru

Address for correspondence:

Tarasova Irina A.
I. Sechenov First State Medical University
119991, Russian Federation, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
Phone: 7 (499) 248-13-91.
Fax: 7 (499) 246-89-88.
E-mail: rnchsurgery1@mail.ru

Образец цитирования:

И.А. Тарасова, Е.В. Инвиева, К.А. Бунятян,
А.Т. Цховребов, В.В. Никода, А.Л. Шестаков
«Влияние предоперационной подготовки углеводами
на метаболический, иммунный и цитокиновый
статусы пациентов при проведении реконструктивных
операций на пищеводе» // Медицинская иммунология,
2018. Т. 20, № 6. С. 877-888.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-877-888

© Тарасова И.А. и соавт., 2018

For citation:

I.A. Tarasova, E.V. Inviyaeva, K.A. Bunyatyan,
A.T. Tskhovrebov, V.V. Nikoda, A.L. Shestakov “The
influence of the preoperative preload with carbohydrates upon
metabolic, immune and cytokine statuses after reconstructive
esophageal surgical interventions”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 6,
pp. 877-888. doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-877-888

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-877-888

после операции среди пациентов группы А. Послеоперационный уровень IL-6 и IL-10 в 1-е и 5-е послеоперационные сутки также был ниже у пациентов в группе А. Частота послеоперационных осложнений и длительность госпитализации были одинаковыми в обеих группах. При этом частота развития нагноения послеоперационной раны в группе А была ниже, чем в группе В (6 и 43% соответственно), $p = 0,03$.

Выводы: при комплексном изучении хирургического стресс-ответа, как совокупности метаболических, иммунных и воспалительных реакций при проведении обширных реконструктивных вмешательств на пищеводе, применение предоперационной подготовки углеводами способствует снижению частоты развития послеоперационной ИР и стрессовой гипергликемии, сопровождается меньшим выбросом провоспалительных цитокинов и оказывает положительное модулирующее влияние на функцию иммунной системы.

Ключевые слова: торакоабдоминальные вмешательства, пластика пищевода, хирургический стресс, цитокины, иммунный статус, инсулинорезистентность, метаболическая подготовка углеводами

THE INFLUENCE OF THE PREOPERATIVE PRELOAD WITH CARBOHYDRATES UPON METABOLIC, IMMUNE AND CYTOKINE STATUSES AFTER RECONSTRUCTIVE ESOPHAGEAL SURGICAL INTERVENTIONS

Tarasova I.A.^a, Inviyaeva E.V.^b, Bunyatyan K.A.^b, Tskhovrebov A.T.^b, Nikoda V.V.^b, Shestakov A.L.^b

^a I. Sechenov First State Medical University, Moscow, Russian Federation

^b B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of this prospective randomized clinical study was to investigate the role of preoperative carbohydrate administration in surgery-induced metabolic, immune and inflammatory reactions after thoracoabdominal operations. At the Surgical department I (B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery), we investigated a modulatory role of carbohydrate preload upon surgical stress observed after major thoracoabdominal operations (thoracoscopic and open esophagectomy, retrosternal colonic esophagoplasty) followed by the enhanced recovery protocol. The study was performed in 2014-2017, it included 30 patients, divided into 2 groups. Group A patients ($n = 16$) received carbohydrates preload (12.5% maltodextrin solution *per os* or enterally). In patients with dysphagia, the 12.5% dextrose solution was used intravenously in equal volumes. Group B patients didn't receive any additional preload with carbohydrates. The groups were age- and gender-matched, similar for disease and surgery types. Glucose and insulin levels (with HOMA insulin resistance index, HOMA-IR) were measured before surgery and on day +1, interleukin levels (IL-6, IL-10, IL-8) and index IL-8/IL-10 were assessed before surgery, and on days +1 and +5 after surgery. Cell-mediated immunity was investigated before surgery and on day +5.

The stress-induced hyperglycemia (> 7.8 mmol/L) was detected more frequently in group B (50%), than in group A (6%), $p = 0.012$. Insulin resistance measured by HOMA-IR in group B was detected in 71% of patients and in 25% patients of group A only, $p = 0.027$. Individual analysis of immune response demonstrated that a trend for immune recovery was detected by the day +5 post-op in the group A. Postoperative levels of IL-6 and IL-10 were lower on day +1 and +5 in group A. Morbidity rates and the terms of hospitalization were similar in both groups. Local postsurgical infections in group A were developed in 6% of the patients vs 35.6% in group B ($p = 0.072$).

In conclusion, a complex study of surgical stress, i.e., metabolic, immune and inflammatory reactions after esophageal surgery has shown that the carbohydrate preload decreased the incidence of postoperative insulin resistance and stress-induced hyperglycemia, being accompanied by lower release of proinflammatory cytokines and provides positive effects upon the patient's immune system.

Keywords: thoracoabdominal surgery, esophagoplasty, surgical stress, cytokines, immune status, insulin resistance, carbohydrates preload

Введение

Хирургический стресс-ответ в настоящее время определяют как совокупность нейроэндокринных, метаболических, воспалительных и иммунных реакций, возникающих в результате воздействия операционной травмы [1, 19]. В рамках этой концепции одним из интегральных показателей патофизиологических реакций, происходящих в организме, некоторые авторы рассматривают развитие послеоперационной инсулинорезистентности (ИР), приводящей к формированию стрессовой гипергликемии и риска развития инфекционных осложнений [7, 11, 26, 30]. Одним из способов коррекции ИР стало применение предоперационной метаболической подготовки – преднагрузки углеводами (ПУ), позволяющей снизить частоту послеоперационных осложнений, в том числе гипергликемии, и положительно влияющей на выраженность хирургического стресс-ответа [21, 22, 25, 26, 30]. Актуальным представляется изучение влияния ПУ на иммунный и цитокиновый статусы в послеоперационном периоде, недостаточно освещенного в литературе [15, 23]. **Целью** данного рандомизированного сравнительного исследования стало изучение влияния ПУ на выраженность стрессового ответа у пациентов после реконструктивных операций на пищеводе.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения хирургического I (хирургии пищевода и желудка) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» совместно с научно-клинической лабораторией с января 2014 г. по апрель 2017 г. В исследование на первом этапе были включены 52 пациента с заболеваниями пищевода (рак пищевода, стриктуры различной этиологии, кардиоспазм и ахалазия кардии, повреждения пищевода), которым были проведены обширные реконструктивные вмешательства на пищеводе (торакоскопические и «открытые» субтотальные резекции пищевода с одномоментной эзофагопластикой, заградительная пластика пищевода толстой кишкой) в сочетании с протоколом программы ускоренного выздоровления [17, 30]. Из исследования были исключены пациенты с выявленным ранее сахарным диабетом 2 типа, дооперационным уровнем гликозилированного гемоглобина более 6,5%, с хроническими заболеваниями печени (цирроз печени, хронический вирусный гепатит В, С). Как следствие, были отобраны 30 пациентов, путем рандомизации (метод «урны», компьютерная модель) разделенные на 2 группы: пациентам группы А (n = 16, основная группа) проводилась метаболическая предоперационная подготовка

с использованием 12,5% раствора мальтодекстрина *per os* или энтерально (800 мл накануне и 400 мл за 2-3 часа до операции), у пациентов с дисфагией – с использованием внутривенного введения 12,5% раствора глюкозы в аналогичных объемах. Пациентам группы В (n = 14, группа сравнения) метаболическая подготовка не проводилась.

Характеристики групп представлены в таблице 1. Статистически достоверной разницы между группами не выявлено, хотя следует отметить преобладание в группе А малоинвазивных резекций пищевода (4,5:1), а в группе В – «открытых» (1:1,2), p = 0,378.

Для изучения клинической эффективности методики использовались оценка длительности послеоперационной госпитализации и наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после операции, частота развития послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo [16] с отдельной регистрацией частоты инфекционных осложнений.

Всем пациентам проводилось исследование уровней гликемии и инсулина (с вычислением индекса ИР) в предоперационном периоде и в 1-е сутки после операции, а также динамики гликемии (за 1-2 дня до операции, интраоперационно каждые 1,5-2 часа после индукции в анестезию и в 1-е сутки после операции). Значимым уровнем гипергликемии считали повышение более 7,8 ммоль/л (критерии стрессовой гипергликемии, Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американская ассоциация по изучению сахарного диабета) [24].

Уровень инсулина определяли с помощью автоматического иммунофлуоресцентного анализатора ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). Референсными значениями для инсулина считали 2,7-10,4 мкЕД/мл.

ИР рассчитывали с использованием индекса HОmeostatic Model Assessment (НОМА-IR) [5] по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Референсные значения НОМА-IR принимали как < 2,7 (2,7 – порог, соответствующий 75 перцентилю популяционных значений взрослых людей 20-60 лет, без диабета) [4].

Измерялись концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10), а также их соотношение (IL-6/IL-10) в предоперационном периоде, в 1-е и 5-е сутки после операции с использованием набора СВА Human Inflammatory cytokine (TNF α , IL-10, IL-6, IL-8) на проточном цитометре BD FACSCanto II.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ С ПРЕДНАГРУЗКОЙ УГЛЕВОДАМИ И БЕЗ

TABLE 1. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND TYPE OF SURGERY FOR PATIENTS WITH OR WITHOUT CARBOHYDRATES PRELOAD

Показатель Parameter	Группы Groups		p
	А	В	
Общая характеристика General characteristics			
Всего (n) Total (n)	16	14	–
Мужчины : Женщины (n) Male : Female (n)	1:1	1,3:1	0,730
Возраст (годы) Age (years)	55,4±15,5	53,1±14,1	0,593*
Диагноз Diagnosis			
Кардиоспазм (ахалазия кардии) Cardiospasm (achalasia)	1	2	0,586
Стриктуры пищевода Esophageal strictures	11	6	0,268
Рак пищевода Esophageal cancer	3	4	0,674
Повреждения пищевода Esophageal ruptures	1	2	0,586
ASA и ИМТ ASA and BMI			
ASA II	1	4	0,157
ASA III-IV	15	10	0,157
ИМТ (кг/м²) BMI (kg/m ²)	19,7±3,1	22,8±4,8	0,157*
Характер оперативного вмешательства Surgery procedure			
ТСРП Thoracoscopic ER	9	5	0,298
СРП тх Transhiatal ER	1	3	0,315
СРП 3д Transthoracic ER	1	3	0,315
Соотношение малоинвазивных и открытых СРП в группах Thoracoscopic and Open procedures	4,5:1	1:1,2	0,378
ЗППТК Retrosternal colon interposition	5	3	0,688
Пластика желудочной трубкой Gastric tube esophagoplasty	9	8	1
Пластика толстой кишки Colon esophagoplasty	7	6	1

Примечание. p – рассчитан с применением критерия Фишера; * – p рассчитан с применением критерия Стьюдента; ASA – классификация Американской ассоциации анестезиологов; ИМТ – индекс массы тела; ТСРП – торакоскопическая субтотальная резекция пищевода; СРП тх – трансиатальная субтотальная резекция пищевода; СРП 3д – субтотальная резекция пищевода «из 3-х доступов»; ЗППТК – заградничная пластика пищевода толстой кишкой.

Note. p, difference by Fisher test; *, p, difference was calculated by Student t-test; ASA, American Society of Anaesthesiologists classification; BMI, body mass index; ER, esophageal resection.

Референсными значениями для интерлейкинов в сыворотке крови считали: IL-6 – $2,9 \pm 0,3$ пг/мл, IL-8 – $15,7 \pm 1,1$ пг/мл, IL-10 – $2,9 \pm 0,5$ пг/мл.

Мониторинг клеточного звена иммунитета осуществлялся до и на 5-е сутки после операции. Иммунологические исследования проводились с помощью цитометра BD FACSCanto II с использованием планинга Multitest (CD3/CD16⁺CD56/CD45/CD4/CD19/CD8 с подсчетом абсолютного числа клеток в пробирках TruCount). Изучали относительное и абсолютное количество основных популяций лимфоцитов: Т-клетки (CD3⁺), В-клетки (CD19⁺), NK-клетки (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические (CD3⁺CD8) с расчетом соотношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺, определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН). Для определения на проточном цитометре количества активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) и оценки содержания суммарного количества активированных В-лимфоцитов и NK-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺) использовали реагент Simultest. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли на проточном цитометре с использованием *E. coli*, меченной ФИТЦ.

Всем пациентам был проведен индивидуальный анализ иммунограммы в сравнении с условно здоровыми донорами по принятой методике [2, 6].

Математическую и статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Excel из пакета Microsoft Office и программы IBM SPSS Statistics 24.0 (24.0.0.0.). Достоверность различий сравниваемых количественных величин с вычислением медиан значений и указанием 25 и 75 перцентиля: Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) и использованием критерия Манна–Уитни (U) для непараметрических данных и с использованием критерия Стьюдента с указанием квадратичного отклонения ($M \pm \omega$) для параметрических. Вычисление значимости качественных различий получали с помощью точного критерия Фишера. Для выборок парных измерений различия оценивали с использованием критерия Вилкоксона (для непараметрических данных). Корреляционный анализ проводили с применением критерия Пирсона (r). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Метаболический статус

Динамика уровня гликемии до, во время и после операции представлена на рисунке 1. Во время операции гликемия достоверно увеличилась до 9,9 в группе А и 11,8 ммоль/л в группе В ($p < 0,001$), при этом исходный уровень гликемии при первом

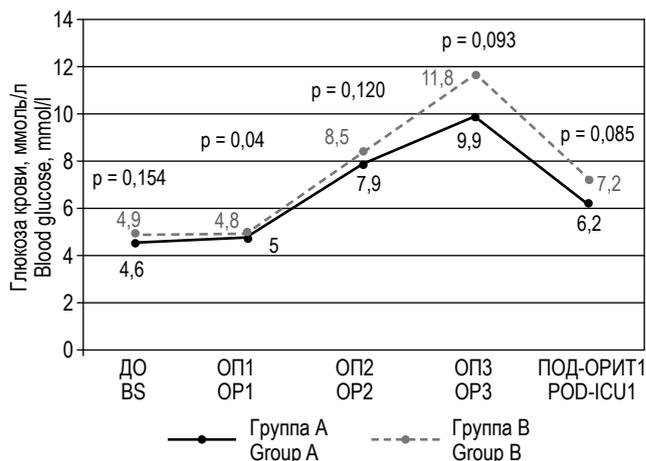


Рисунок 1. Динамика послеоперационной гликемии в группах А и В

Примечание. p рассчитан с применением критерия Манна–Уитни; ДО – до операции; ОП – измерение гликемии в операционной через каждые 1,5-2 часа от индукции в анестезию; ПОД-ОРИТ1 – 1-е сутки в ОРИТ.

Figure 1. Postoperative glucose dynamics in the groups A and B

Note. p was calculated by Mann–Whitney U test; BS, before surgery; OP, intraoperative glucose levels measured every 1,5-2 hours after induction of anaesthesia; POD-ICU1, 1st postoperative day in the intensive care unit.

измерении в операционной в группе А был 4,8 (4,2; 5) ммоль/л, что было достоверно ниже, чем в группе В (5 (4,2; 5,9) ммоль/л), $p = 0,04$.

Медиана инсулинемии исходно в группе А составила 3,9 (3,3; 3,9) мкЕД/мл, в группе В – 5,5 (3,13; 7,6) мкЕД/л, $p = 0,221$. В послеоперационном периоде средний уровень инсулина в группе А достоверно увеличился до 7,8 (3,9; 11,6) мкЕД/л, $p = 0,003$; в группе В – до 12,1 (6,4; 20) мкЕД/л, $p = 0,008$, но статистической разницы между группами получено не было ($p = 0,240$). Индекс ИР (НОМА-IR) в группах до операции не превышал референсных значений (в группе А 0,8 (0,63; 1,4), в группе В – 1,2 (0,75; 1,8), и статистически не отличался, $p = 0,464$. После операции в группе А НОМА-IR увеличился до 2,1 (1,03; 3,5), в то время как в группе В – до 3,2 (1,98; 9), $p = 0,110$.

Получено также статистически значимое снижение частоты стрессовой гипергликемии на фоне применения ПУ (отмечена у 1 (6%) больного в группе А и у 7 (50%) больных в группе В, $p = 0,012$). ИР в послеоперационном периоде (индекс НОМА-IR более 2,7) выявлена у 4 (25%) больных в группе А и у 10 (71%) больных в группе В ($p = 0,027$). При проведении корреляционного анализа получена прямая связь между уровнем НОМА-IR в послеоперационном периоде и развитием инфекционных осложнений ($n = 30$; коэффициент Пирсона $r = 0,389$; $p = 0,033$).

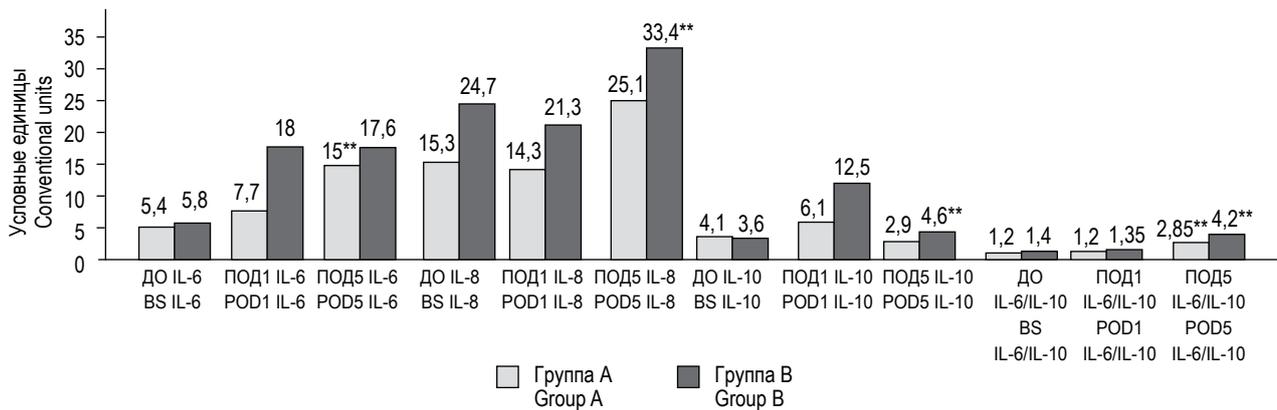


Рисунок 2. Показатели цитокинового статуса в группах до и после операции

Примечание. IL – интерлейкин в пг/мл; ДО – до операции; ПОД1 – 1-е сутки, ПОД5 – 5-е послеоперационные сутки; * – $p < 0,05$ между группами рассчитан с применением критерия Манна–Уитни, ** – $p < 0,05$ внутри групп рассчитана с применением критерия Вилкоксона.

Figure 2. Cytokine status variables in groups before and after surgery

Note. IL, interleukine in pg/mL; BS, before surgery; POD1, 1st postoperative day; POD5, 5th postoperative day; *, $p < 0.05$ by Mann–Whitney (U) test; **, $p < 0.05$ inside group by Wilkoxson signed-rank test.

ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ГРУППАХ А И В ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

TABLE 2. QUANTITATIVE ESTIMATION OF THE MAIN IMMUNE STATUS VARIABLES IN THE GROUPS A AND B BEFORE AND AFTER SURGERY

Показатель Parameter	Группа А Group A		Группа В Group B		Здоровые доноры Healthy donors (D)	p Level of statistical reliability
	A1	A2	B1	B2		
Лимфоциты, $10^9/л$ Lymphocytes, $10^9/l$	2256±237	1791±211	2226±209	1699±174	1932±81	$p_{A1-D} = 0,650$ $p_{B1-D} = 0,077$ $p_{A1-A2} = 0,011$ $p_{B1-B2} = 0,084$
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), % T lymphocytes (CD3 ⁺), %	76±1,95	74±1,85	67±2,5	72±2,1	66,9±2,4	$p_{A1-D} = 0,05$ $p_{B1-D} = 0,059$ $p_{A1-A2} = 0,972$ $p_{B1-B2} = 0,721$
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), абс. T lymphocytes (CD3 ⁺), abs	1697±165	1398±165	1590±166	1044±103	1168±73	$p_{A1-D} = 0,047$ $p_{B1-D} = 0,032$ $p_{A1-A2} = 0,036$ $p_{B1-B2} = 0,056$
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), % T helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	39±2,5	43±2,3	39±2,7	41±2,6	38,9±1,5	$p_{A1-D} = 0,910$ $p_{B1-D} = 0,388$ $p_{A1-A2} = 0,023$ $p_{B1-B2} = 0,394$
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), абс. T helpers (CD3 ⁺ CD4 ⁺), abs	868±104	799±83	859±99	605±64	670±43	$p_{A1-D} = 0,031$ $p_{B1-D} = 0,043$ $p_{A1-A2} = 0,027$ $p_{B1-B2} = 0,767$
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), % T cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	33±2,1	28±2,1	25±3	27±3	28±2	$p_{A1-D} = 0,753$ $p_{B1-D} = 0,859$ $p_{A1-A2} = 0,123$ $p_{B1-B2} = 0,683$

Показатель Parameter	Группа А Group A		Группа В Group B		Здоровые доноры Healthy donors (D)	p Level of statistical reliability
	A1	A2	B1	B2		
Т-цитотоксические (CD3⁺CD8⁺), абс. T cytotoxic (CD3 ⁺ CD8 ⁺), abs	748±104	545±97	602±125	509±67	286±36	p _{A1-D} = 0,002 p _{B1-D} = 0,003 p _{A1-A2} = 0,011 p _{B1-B2} = 0,209
Соотношение CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ Ratio CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,4±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2	1,8±0,2	1,4±0,2	p _{A1-D} = 0,669 p _{B1-D} = 0,357 p _{A1-A2} = 0,078 p _{B1-B2} = 0,721
В-лимфоциты (CD3⁺CD19⁺), % B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺), %	8,7±1,4	8,7±0,9	11,6±1,7	12,8±1,7	7,3±1,5	p _{A1-D} = 0,125 p _{B1-D} = 0,582 p _{A1-A2} = 0,592 p _{B1-B2} = 0,061
В-лимфоциты (CD3⁺CD19⁺), абс. B lymphocytes (CD3 ⁺ CD19 ⁺), abs	223±68	151±16	256±47	213±45	190±30	p _{A1-D} = 0,776 p _{B1-D} = 0,814 p _{A1-A2} = 0,156 p _{B1-B2} = 0,158
НК-клетки (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), % NK cells (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	13,9±2	15±2	20,6±2,3	13,7±1,3	14±2	p _{A1-D} = 0,712 p _{B1-D} = 0,194 p _{A1-A2} = 0,432 p _{B1-B2} = 0,091
НК-клетки (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), абс. NK cells (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), abs	304±47	293±60	213±36	401±59	270±20	p _{A1-D} = 0,427 p _{B1-D} = 0,084 p _{A1-A2} = 0,173 p _{B1-B2} = 0,209
Т-лимфоциты активированные (CD3⁺HLA-DR⁺), % Activated T lymphocytes (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), %	8,7±1,7	8,9±1,8	5,9±0,9	7,6±1,1	10,5±2,1	p _{A1-D} = 0,035 p _{B1-D} = 0,008 p _{A1-A2} = 0,750 p _{B1-B2} = 0,677
В-лимфоциты и НК-клетки активированные (CD3⁺HLA-DR⁺), абс. Activated B lymphocytes and NK cells (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), abs	8,1±0,7	10,1±0,9	15,5±1,6	13,5±1,6	14,5±2	p _{A1-D} = 0,012 p _{B1-D} = 0,212 p _{A1-A2} = 0,833 p _{B1-B2} = 0,553
ФАН, % PAN, %	92,6±1	92±0,8	92±1,2	91±2,2	90±1,4	p _{A1-D} = 0,057 p _{B1-D} = 0,120 p _{A1-A2} = 0,955 p _{B1-B2} = 0,906

Примечание. Достоверность различий по группам в сравнении со здоровыми донорами получена с помощью критерия (U) Манна–Уитни, внутри групп – с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона (p < 0,05). A1 – группа А до операции; A2 – группа А после операции; B1 – группа В до операции; B2 – группа В после операции; D – здоровые доноры. ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов.

Note. The reliability of differences in groups with of the healthy donors was obtained using U test Mann–Whitney, inside the groups – using Wilkoxon test (p < 0.05). A1, group A before surgery; A2, group A after surgery; B1, group B before surgery; B2, group B after surgery; D, healthy donors; PAN, phagocytic activity of neutrophils.

Цитокиновый статус

На рисунке 2 представлена характеристика цитокинового статуса пациентов в группах до операции, в 1-е и 5-е сутки после операции. До операции отмечалось статистически значимое повышение уровня ИЛ-8 у пациентов группы В по сравнению с пациентами группы А. Следует

отметить, что уровень ИЛ-8 у больных группы В превышал референсные значения на всех последующих точках исследования.

При корреляционном анализе в обеих группах (n = 30) отмечена выраженная прямая связь между уровнем ИЛ-6 в 5-е сутки и показателем НОМА-IR в 1-е сутки после операции (r = 0,662;

ТАБЛИЦА 3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА В ГРУППАХ А И В ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ, БОЛЬНЫХ В %

TABLE 3. INDIVIDUAL ANALYSIS OF THE MAIN IMMUNE STATUS VARIABLES IN THE GROUPS A AND B BEFORE AND AFTER SURGERY, PATIENTS IN %

Показатель Parameter	Группа А Group A			Группа В Group B		
	Снижено Decreased	Норма Normal	Повышено Increased	Снижено Decreased	Норма Normal	Повышено Increased
До операции Before surgery						
Лимфоциты Lymphocytes	20	7	73	30	10	60
CD3 ⁺	50	13	37	50	17	33
CD3 ⁺ CD4 ⁺	33	20	47	20	40	40
CD3 ⁺ CD8 ⁺	0	7	93	10	10	80
CD3 ⁺ CD19 ⁺	53	13	34	20	20	60
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	50	6	44	36	7	57
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	56	32	12	80	0	20
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	93	0	7	40	20	40
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	38	31	31	29	21	50
ФАН PAN	20	7	73	30	10	60
После операции After surgery						
Лимфоциты Lymphocytes	54	0	46	80	0	20
CD3 ⁺	80	0	20	88	0	12
CD3 ⁺ CD4 ⁺	47	0	53	50	20	30
CD3 ⁺ CD8 ⁺	13	20	67	30	20	50
CD3 ⁺ CD19 ⁺	73	20	7	40	30	30
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	63	6	31	50	0	50
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	38	50	12	60	30	10
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	86	7	7	50	20	30
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	19	25	56	36	14	50
ФАН PAN	14	33	53	30	10	60

Примечание. ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов.

Note. PAN, phagocytic activity of neutrophils.

$p < 0,0001$), а также между уровнем ИЛ-6 в 5-е сутки и уровнем ИЛ-8 в 1-е сутки после операции ($r = 0,560$; $p = 0,007$).

Иммунный статус

При сравнительном анализе иммунного статуса значимой разницы между группами получено не было. При сравнении же со здоровыми донорами до операции в обеих группах отмечено достоверное увеличение абсолютного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Если

в группе А до операции было увеличено количество активированных В + НК-лимфоцитов, то в группе В отмечалось снижение активированных Т-лимфоцитов. На 5-е сутки после операции только в группе А отмечается достоверное снижение абсолютного содержания лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов (табл. 2).

Далее нами предпринята попытка индивидуального анализа иммунного статуса. До операции

у 20% в группе А и у 30% больных группе В наблюдалось снижение абсолютного содержания лимфоцитов. После операции процент больных со сниженным уровнем лимфоцитов увеличился до 80% в группе В и до 54% в группе А (табл. 3).

Обращает внимание, что общее содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺) до операции было снижено в обеих группах у 50% больных. После операции отмечается дальнейшее увеличение количества пациентов в обеих группах со сниженным содержанием CD3⁺ (до 80% в группе А и до 88% в группе В). Аналогичная ситуация отмечалась и по субпопуляции Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺).

У больных группы А после операции в 2 раза снизилось количество больных с низким соотношением CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺, чего не отмечали в группе В. Увеличенное содержание В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺) до операции выявили у 34% больных в группе А и у 60% в группе В. При этом после операции процент пациентов с повышенным уровнем В-лимфоцитов в группе А снизился почти в 5 раз, а в группе В – лишь в 2 раза (p = 0,046).

Количество активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺) пришло в норму у 50% пациентов первой группы, чего не отмечалось у пациентов группы В.

В обеих группах до операции преобладали больные с повышенным содержанием ФАН, после операции только в группе А отмечено снижение числа пациентов с повышенным показателем.

Клинические показатели

При оценке клинических показателей получены данные о заметной прямой корреляции уровня ИЛ-6 на 5-е сутки после операции с частотой инфекционных осложнений (n = 30; r = 0,451; p = 0,024), а также об обратной корреляции между частотой инфекционных осложнений и применением ПУ (n = 30; r = -0,472; p = 0,008). В послеоперационном периоде у пациентов в группе А практически в 2 раза реже регистрировались инфекционные осложнения, но статистически значимой разницы между группами не получено (p = 0,121). Нагноение же послеоперационной раны значимо чаще отмечалось у пациентов в группе В (43%) в отличие от пациентов группы А (6%), p = 0,03. 5 пациентам из группы В потребовались повторные инвазивные манипуляции/операции (IIIa/b степени по классификации Clavien–Dindo). Летальность в обеих группах составила 0%.

Помимо снижения частоты инфекционных осложнений, мы отметили сокращение сроков наблюдения в ОРИТ среди пациентов в группе А по сравнению с пациентами группы В (p = 0,05). Длительность общего послеоперационного койко-дня в группах существенно не от-

личалась (16 [8,7; 20] суток в группе А и 18 [11; 44] суток в группе В, p = 0,518).

Обсуждение

Послеоперационная ИР, проявляющаяся в снижении чувствительности периферических тканей, в первую очередь скелетной мускулатуры, к действию инсулина [10], в настоящее время рассматривается как один из главных маркеров степени хирургического стресса [14, 18, 19, 22, 25, 26, 27, 30]. В условиях хирургической агрессии ИР обусловлена возрастающей необходимостью в энергетических и пластических веществах для обеспечения функционирования в условиях стресса, а также физиологической стрессовой реакцией, сопровождающейся выбросом катехоламинов, кортизола, глюкагона, гормона роста, способствующих развитию гипергликемии и ИР [13, 17]. ИР как адаптационная реакция, регулирующая направленность синтетических и катаболических реакций, может считаться интегральным показателем выраженности хирургического стресса, особенно при торакоабдоминальных операциях, сопровождающихся максимальными изменениями метаболического и иммунного статуса [3, 7, 15, 17, 22].

В конце 1990-х гг. группа авторов под руководством Ljungqvist O. продемонстрировала снижение послеоперационной ИР при введении раствора глюкозы накануне операции при сравнении со «стандартным» голоданием [18, 19, 25]. По мнению авторов, применение ПУ позволяет уменьшить выраженность послеоперационной ИР и снизить частоту развития стрессовой гипергликемии [18, 19].

Среди доступных изучению публикаций нам не встретились результаты комплексной оценки хирургического стресс-ответа при реконструктивных вмешательствах на пищеводе на фоне предоперационной ПУ. Основной гипотезой данного исследования стало предположение о возможном положительном влиянии ПУ не только на выраженность послеоперационной ИР, но и на цитокиновый и иммунный статусы при проведении обширных реконструктивных вмешательств на пищеводе.

Изменение уровня цитокинов является основой системной воспалительной реакции в ответ на повреждение органов и тканей [2, 6, 9, 21]. Существуют данные, подтверждающие, что продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-2) может способствовать формированию ИР после операции [12, 20, 35]. В нашем исследовании уровень ИЛ-6, как основного медиатора острой фазы повреждения [9], достоверно повышался в обеих группах после операции, достигая своего максимума на 5-е сутки. В группе В также значимо вырос уровень ИЛ-8 (p = 0,0018). Существенное повышение уровня цитокинов после

операции, вероятно, обусловлено развитием осложнений у больных в обеих группах и прогрессированием синдрома системного воспалительного ответа. В группе А мы отметили тенденцию к меньшей вариабельности и «пикам» среди показателей цитокинов, хотя и не достоверно. Корреляционный анализ между индексом НОМА-IR, уровнем инсулина и гликемии после операции и IL-6 в нашем исследовании показал значимую прямую связь ($n = 30$; $r = 0,662$; $p < 0,0001$ для НОМА-IR, $r = 0,558$; $p = 0,004$ для гликемии; $r = 0,590$; $p = 0,002$ для инсулина), что подтверждает результаты Thorell A. и соавт. и Makino T. и соавт. [20, 28, 29].

Оценка иммунного статуса необходима для понимания иммунопатологических механизмов, лежащих в основе различных заболеваний и состояний, в том числе и после хирургической операции, а также прогноза развития заболевания, риска возникновения осложнений и оценки полноты выздоровления [2, 8, 9, 15, 21]. В нашем исследовании большинство пациентов с заболеваниями пищевода исходно имели отклонения в иммунном статусе, усугубившиеся при проведении хирургического лечения. В группе А, в отличие от группы В, после операции практически в 2 раза снизилось количество больных с низким соотношением $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, что свидетельствует о восстановлении баланса субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета. После операции у 50% пациентов группы А количество активированных Т-лимфоцитов пришло в норму, чего не отмечалось у пациентов группы В. В обеих группах до операции преобладали больные с повышенным содержанием ФАН, после операции только в группе А отмечено снижение числа таких пациентов. Таким образом, применение ПУ не только снижало выраженность послеоперационной ИР, но и оказывало положительное влияние на иммунный статус, что подтверждают Melis C.G. и соавт., показавшие, что применение углеводов до операции сопровождалось менее выраженной иммуносупрессией в отличие от пациентов, голодающих накануне операции [23]. По данным Chen L. и соавт., влияние протоколов ускоренного восстановления на иммунный статус пациентов после эзофагэктомии при раке пищевода характеризовалось менее выраженными нарушениями при сравнении с «традиционным» ведением и способствовало сокращению послеоперационной госпитализации [15].

Sato H. и соавт. показали, что развитие послеоперационной ИР напрямую связано с риском развития послеоперационных осложнений, в том числе нагноения послеоперационной раны и системной инфекции, а также летального исхода [26]. В нашем исследовании в группе А также отмечалось меньшее количество инфекционных осложнений и частоты нагноения раны (6% в группе А и 43% в группе В, $p = 0,003$, с обратной корреляцией между ПУ и частотой инфекционных осложнений, $r = -0,472$, $p = 0,008$).

Данные последних клинических исследований применения ПУ свидетельствуют о ее положительном влиянии не только на выраженность послеоперационной ИР, но и на сроки госпитализации после обширных хирургических вмешательств [22, 25]. Так, Smith M.D. и соавт. в Кохрейновском обзоре пришли к выводу, что ПУ позволяет сократить послеоперационный койко-день (-1,66 дня, 95% доверительный интервал от -2,97 до -0,34) при сравнении с плацебо и «стандартным» голоданием, но только при проведении обширных хирургических вмешательств [30]. В нашем исследовании достоверных различий по длительности общей послеоперационной госпитализации между группами не получено, однако отмечено достоверное снижение длительности наблюдения в ОРИТ у пациентов группы А ($p = 0,005$). Таким образом, мы считаем, что ПУ оказывает положительное влияние на иммунную систему, цитокиновый и метаболический статусы пациентов при проведении обширных хирургических вмешательств, а клиническое значение данной методики требует дальнейшего изучения, в частности с определением послеоперационной ИР более точными количественными методами [5, 17, 26].

Заключение

При комплексном изучении хирургического стресс-ответа, как совокупности метаболических, иммунных и воспалительных реакций при проведении обширных реконструктивных вмешательств на пищеводе, применение предоперационной подготовки углеводами способствует снижению частоты развития послеоперационной ИР и стрессовой гипергликемии, сопровождается меньшим выбросом провоспалительных цитокинов и оказывает положительное модулирующее влияние на функцию иммунной системы.

Список литературы / References

1. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология : национальное руководство / под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 102-129. [Bunyatyanyan A.A., Mizikov V.M. Anaesthesiology: national guidelines. Ed. by A.A. Bunyatyan, V.M. Mizikov]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013, pp. 102-129.
2. Волошин А.Г., Никола В.В., Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Винницкий Л.И., Бондаренко А.В., Царьков П.В. Иммунитет и цитокиновый статус после операций на толстой кишке // Анестезиология и ре-

- ниматология, 2011. № 2. С. 38-42. [Voloshin A.G., Nikoda V.V., Bunatyan K.A., Inviyayeva E.V., Vinnitsky L.I., Bondarenko A.V., Tsarkov P.V. Immune system and cytokine status after surgeries on large intestine. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anaesthesiology and Reanimatology*, 2011, no. 2, pp. 38-42. (In Russ.)].
3. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма // Проблемы эндокринологии, 2012. Т. 58, №. 3. С. 58-67. [Gordyunina S.V. Insulin resistance in regulation of metabolism. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2012, Vol. 58, no. 3, pp. 58-67. (In Russ.)]
 4. Долгов В.В., Селиванова А.В., Ройтман А.П., Щетникович К.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ильин А.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет. М.: Триада, 2006. 128 с. [Dolgov V.V., Selivanova A.V., Roytman A.P., Schetnikovich K.A., Ametov A.S., Demidova T.Yu., Ilyin A.V. Laboratory diagnostic of carbohydrates metabolism disorders. Metabolic syndrome, diabetes mellitus]. Moscow: Triada, 2006. 128 p.
 5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм, 2009. Т. 6, № 2. С. 19-23. [Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*, 2009, Vol. 6, no. 2, pp. 19-23. (In Russ.)]
 6. Матвеев Д.А., Ананьев Д.П., Бунятян К.А., Инвиыева Е.В., Винницкий Л.И., Митрохин С.Д., Калюжин О.В. Коррекция иммунных расстройств и профилактика инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу колоректального рака // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2014. №. 3. С. 55-59. [Matveev D.A., Ananiev D.P., Bunyatyan K.A., Inviyayeva E.V., Vinnitsky L.I., Mitrokhin S.D., Kalyuzhin O.V. Correction of immune disorders and prevention of infectious complications in patients operated on for colorectal cancer. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his Health"*, 2014, no. 3, pp. 55-59. (In Russ.)]
 7. Тарасова И.А., Никода В.В., Шестаков А.Л. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств // Сахарный диабет, 2017. Т. 20, № 2. С. 119-125. [Tarasova I.A., Shestakov A.L., Nikoda V.V. Postoperative insulin resistance. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2017, Vol. 20, no. 2, pp. 119-125. (In Russ.)]
 8. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология, 1999. Т. 1, № 1-2. С. 75-108. [Totolian A.A. Modern approaches to the diagnostic of immunopathological conditions. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 1999, Vol. 1, no. 1-2, pp. 75-108. (In Russ.)]
 9. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы: Учебное пособие. Т. III-V. СПб.: Наука, 2001. 390 с. [Freidlin I.S., Totolian A.A. Cells of the immune system. Vol. III-V. The training manual]. St. Petersburg: Science, 2001. 390 p.
 10. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium medicum, 2002. № 10. С. 523-527. [Shestakova M.V., Breskina O.Yu. Insulin resistance: pathophysiology, clinical manifestations, treatment approaches. *Consilium medicum*, 2002, no. 10, pp. 523-527. (In Russ.)]
 11. Ata A., Lee J., Bestle S.L., Desemone J., Stain S.C. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch. Surg.*, 2010, Vol. 145, no. 9, pp. 858-864.
 12. Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J., Morris P.J. Systemic cytokine response after major surgery. *Br. J. Surg.*, 1992, Vol. 79, no. 8, pp. 757-760.
 13. Barth E., Albuszies G., Baumgart K., Matejovic M., Wachter U., Vogt J., Calzia E. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit. Care Med.*, 2007, Vol. 35, no. 9 (Suppl.), pp. S508-518
 14. Brandi L.S., Santoro D., Natali A., Altomonte F., Baldi S., Frascerra S., Ferrannini E. Insulin resistance of stress: sites and mechanisms. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1993, Vol. 85, no. 5, pp. 525-535.
 15. Chen L., Sun L., Lang Y., Wu J., Yao L., Ning J., Xu S. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and cellular and humoral immunity after esophagectomy for esophageal cancer. *BMC Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 1, pp. 449-460.
 16. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.*, 2004, Vol. 240, no. 2, pp. 205-213.
 17. Feldman L.S. The SAGES/ERAS Society manual of enhanced recovery programs for gastrointestinal surgery. Ed. Feldman L.S., Delaney C.P., Ljunqvist O., Carli F. Springer, 2015. 371 p.
 18. Ljungqvist O., Nygren J., Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc. Nutr. Soc.*, 2002, Vol. 61, no. 3, pp. 329-336.
 19. Ljungqvist O., Thorell A., Gutniak M., Haggmark T., Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J. Am. Coll. Surg.*, 1994, Vol. 178, no. 4, pp. 329-336.
 20. Makino T., Noguchi Y., Yoshikawa T., Nomura K. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br. J. Surg.*, 1998, Vol. 85, no. 12, pp. 1658-1662.
 21. Mannick J.A., Rodrick M.L., Lederer J.A. The immunologic response to injury. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001, Vol. 193, pp. 237-244.
 22. Mathur S., Plank L.D., McCall J.L., Shapkov P., McIlroy K., Gillanders L.K., Bissett I.P. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *Br. J. Surg.*, 2010, Vol. 97, pp. 485-494.
 23. Melis G.C., van Leeuwen P.A., von Blomberg-van der Flier B.M.E., Goedhart-Hiddinga A.C., Uitdehaag B.M., van Schijndel R.J.S., van Bokhorst-de van der Schueren M.A. A carbohydrate-rich beverage prior

to surgery prevents surgery-induced immunodepression: a randomized, controlled, clinical trial. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2006, Vol. 30, no. 1, pp. 21-26.

24. Moghissi E.S., Korytkowski M.T., DiNardo M., Einhorn D., Hellman R., Hirsch I.B., Umpierrez G.E. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009, Vol. 32, no. 6, pp. 1119-1131.

25. Nygren J., Soop M., Thorell A., Nair K.S., Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin. Nutr.*, 1999, Vol. 18, no. 2, pp. 117-120.

26. Sato H., Carvalho G., Sato T., Lattermann R., Matsukawa T., Schricker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, Vol. 95, no. 9, pp. 4338-4344.

27. Smith M.D., McCall J., Plank L., Herbison G.P., Soop M., Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014, no. 8, CD009161. doi: 10.1002/14651858.CD009161.pub2.

28. Thorell A., Alston-Smith J., Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition*, 1996, Vol. 12, no. 10, pp. 690-695.

29. Thorell A., Loftenius A., Andersson B., Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin. Nutr.*, 1996, Vol. 15, no. 2, pp. 75-79.

30. Zhao G., Cao S., Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. *Support Care Cancer*, 2014, Vol. 22, no. 2, pp. 351-358.

Авторы:

Тарасова И.А. — врач-хирург, ассистент кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Ивняева Е.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-клинической лаборатории ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Бунятян К.А. — д.м.н., главный научный сотрудник научно-клинической лаборатории ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Цховребов А.Т. — научный сотрудник отделения хирургического I (хирургии пищевода и желудка) ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Никода В.В. — д.м.н., профессор, заведующий отделением общей реанимации и интенсивной терапии I ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Шестаков А.Л. — д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим I (хирургии пищевода и желудка) ФГБНУ «Российский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Authors:

Tarasova I.A., Surgeon, Assistant Professor, Department of Hospital Surgery, Medical Faculty, I. Sechenov First State Medical University, Moscow, Russian Federation

Inviyaeva E.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Clinical Research Laboratory, B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Bunyatyan K.A., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Clinical Research Laboratory, B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Tskhovrebov A.T., Research Associate, Surgery Department No. 1, B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Nikoda V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Intensive Care Department No. 1, B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Shestakov A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Surgery Department No. 1, B. Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Поступила 06.02.2018

Отправлена на доработку 07.03.2018

Принята к печати 16.03.2018

Received 06.02.2018

Revision received 07.03.2018

Accepted 16.03.2018