A warrante J. co. 17

Гребенчиков Олег Александрович

АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ СЕВОФЛУРАНОМ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Лихванцев Валерий Владимирович

Официальные оппоненты:

Еременко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, членкорр. РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского", отделение реанимации и интенсивной терапии II (кардиореанимации), заведующий отделением.

Яворовский Андрей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, кафедра анестезиологииреанимации, заведующий кафедрой.

Субботин Валерий Вячеславович, доктор медицинских наук, ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, центр анестезиологии и реанимации, руководитель центра.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита диссертации состоится «»	2017 г. в	часов на заседании
Диссертационного совета Д 001.059.01, соз	данного на базе	Федерального государ-
ственного бюджетного научного учреждени	ия "Федеральны	й научно-клинический
центр реаниматологии и реабилитологии" ((107031, г. Моск	ва, ул. Петровка, д.25,
стр.2).		
С диссертацией можно ознакомиться в биб. су: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, с		,
Автореферат разослан «»	2017 г.	
Ученый секретарь		
Диссертационного совета Д 001.059.01,		
локтор мелицинских наук профессор	\mathbf{p}_{ϵ}	чиетняк В И

Введение

Профилактика кардиальных и церебральных осложнений при экстракардиальных оперативных вмешательствах у больных высокого риска, в том числе пожилого и старческого возраста, относится к наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии [Козлов И.А. 2015]. Установлено, что частота таких осложнений может превышать 10%, являясь не только причиной госпитальной летальности, но и приводя к постгоспитальной инвалидизации больных, повышению риска отдаленной летальности [Devereaux P.J. et al., 2012; Корниенко А.Н. и др., 2011; Мороз В.В.и др. 2011]. Нефатальные повреждения миокарда могут послужить пусковым звеном апоптоза, фиброза и ремоделирования сердца, определяющих морфологический субстрат хронической недостаточности кровообращения, а повреждения центральной нервной системы определяют не только развитие делирия, послеоперационной когнитивной дисфункции, но и деменции, нарушая социальную реабилитацию больных [Carroll K. et al., 2003; Kristensen S.D. et al., 2014; Еременко А.А. и др., 2014].

В настоящее время анализируемая проблема приняла огромную социальномедицинскую значимость, т.к. доля людей пожилого и старческого возраста постоянно увеличивается. В 1950 г. пожилые люди составляли 8% мирового населения, в 2000 г. — 10%, а в 2050, по прогнозам ООН, их будет 21% [Медков В.М., 2003]. В развитых странах к 2020 г. количество пожилых людей увеличится на 50% [Мапgano D.T., 2004]. При этом есть данные, что необходимость в хирургическом лечении пожилых возникает в 4 раза чаще, чем в среднем по популяции [Заболотских И.Б. и др., 2011; Naughton C., Feneck R.O., 2007]. Происходит значимое ускорение темпа роста количества операций, выполняемых больным старшего возраста. В ближайшие 20 лет старение населения станет основным фактором, влияющим на особенности периоперационной анестезиологореаниматологической тактики [Kristensen S.D. et al., 2014].

Несмотря на значительный прогресс в обеспечении безопасности анестезии, которые были достигнуты за последние 50 лет, похожего улучшения результатов хирургического лечения различных заболеваний добиться не удалось [Evers AS.

et. al. 2007]. Результаты современных научных работ, в которых изучали смертельные исходы в периоперационном периоде, не могут быть признаны благоприятными. В голландском исследовании, охватившем 3,7 млн. пациентов, перенесших хирургические операции между 1991 и 2005 гг., летальность в течение 30 дней после плановых операций составила 1,85% [Noordzij P.G. et. al. 2010]. Тридцатидневная летальность после операций в хирургических стационарах Соединенных Штатов в 2006 году составила 1,32% [Semel M.E. et. al. 2012]. Наша специальность располагает значительными возможностями для улучшения исходов оперативного лечения. Анестезиологи могут предупредить и целенаправленно корригировать развившиеся ишемически-реперфузионные повреждения. Профилактика этих нарушений имеет значительный потенциал для того, чтобы избежать осложнений в послеоперационном периоде, которые не только требуют дорогостоящего лечения, но и, что особенно важно, связаны со снижением качества жизни пациентов после выписки. В настоящее время широкое использование мер адъювантной фармакологической кардиопротекции и церебропротекции ограничивается целым рядом причин. Число препаратов разных групп с доказанной эффективностью не велико, а назначать их необходимо за несколько дней или даже недель до операции. [Kristensen S.D. et al., 2014] Проблема защиты органов и тканей от повреждающего действия операционной травмы существовала всегда, но стала особенно актуальной последние 15 - 20 лет, после появления достаточно безопасных методов анестезии. [Лихванцев В.В. 2011]. Так часто бывает: не успели сделать анестезию, хотя бы, безвредной, как тут же захотели, чтобы она ещё и обладала лечебными свойствами. Гипотермия, фармакологическая кардиоплегия – пожалуй, первые варианты решения некоторых частных случаев обозначенной проблемы. Анестетическая органопротекция, в основе которой лежит феномен прекондиционирования органов и тканей в результате предварительного воздействия галогенсодержащих анестетиков, - ещё один многообещающий метод периоперационной защиты.

Стилистически не слишком удачное заимствование из английского языка — «прекондиционирование», — термин, который был предложен Murry (1986) [Миту С.Е. et. al. 1986] для описания феномена повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов.. Тут же возник соблазн попытаться инициировать эндогенный процесс противоишемической защиты фармакологическими препаратами, и так уж сложилось, что первый положительный результат был получен при тестировании ингаляционных анестетиков [Cason B.A. et. al. 1997]. По аналогии с «ишемическим» феномен был назван «анестетическим» прекондиционированием, а специалисты заговорили об эффекте «два в одном», т.е. удачном сочетании у севофлурана анестетических и органопротекторных свойств [Мороз В.В. и др. 2013]. В разное время было показано, что «прекондиционирующим» эффектом обладают, в той или иной степени, все галогенсодержащие анестетики (галотан, изофлуран, десфлуран) [Weber N.C. et. al. 2005, Crompton, M. et. al. 2000]. Конечно, остается еще много нерешённых вопросов и здесь, но критический пул данных, полученных в эксперименте, позволяющих рассчитывать на клиническую значимость обнаруженного феномена, по-видимому, накоплен.

Вместе с тем, результаты, полученные в клинике, не столь однозначны, и, наряду с публикациями о снижении количества осложнений и летальности в группе больных с ингаляционной анестезией (ИА), имеется не меньшее количество работ, авторы которых не находят существенной разницы между группами ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии (ТВА) по обсуждаемым критериям. Возникает резонный вопрос: в чем же кроется причина подобных различий, и почему столь убедительные экспериментальные данные выглядят совсем не столь однозначно при переходе от эксперимента к клиническим исследованиям?

Важно отметить, что реализация в реальных клинических условиях специфической кардио- и церебропротекции при общей анестезии севофлураном остается недостаточно изученной. Отсутствуют данные о влиянии органопротекции севофлураном на кардиальные и церебральные осложнения у больных высокого риска на различных этапах госпитального и постгоспитального периодов.

С целью ответа на поставленные вопросы и разработки патогенетически обоснованного метода применения севофлурана в составе ингаляционной индукции и поддержания анестезии, позволяющего в полной мере реализовать органопротекторный эффект анестетика, и было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования:

улучшение результатов хирургического лечения больных с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений, путем патогенетически обоснованного использования защитных свойств общего анестетика севофлурана в некардиальной хирургии.

Задачи исследования:

- **1.** Изучить влияние севофлурана на неврологический дефицит и массу тела у крыс в остром эксперименте на модели тотальной ишемии
- 2. Изучить защитный эффект севофлурана на основании гистологического исследования мозга лабораторных крыс в остром эксперименте на модели тотальной ишемии.
- **3.** Изучить влияние севофлурана и пропофола на содержание фосфорилированной формы ключевого фермента митохондриальной поры ГСК-3β в мозге и миокарде лабораторных животных в остром эксперименте на модели тотальной ишемии.
- 4. Изучить влияние анестезии на основе севофлурана на показатели гемодинамики, частоту эпизодов ишемии миокарда, содержание NT-proBNP(маркёр миокардиальной дисфункции) и тропонина Т (маркёр миокардиального повреждения) в крови больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в некардиальной хирургии, частоту развития осложнений и летальность. Сравнить периоперационную динамику перечисленных выше показателей в двух группах: тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и фентанила и ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана.
- 5. Изучить влияние анестезии на основе севофлурана на частоту и выраженность послеоперационного делирия у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями и сравнить их в двух группах: тотальная внутривенная

анестезия на основе пропофола и фентанила и ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана.

- **6.** Изучить влияние вида анестезии на частоту развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) у пожилых пациентов и пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии.
- 7. Разработать методику применения севофлурана в процессе выполнения ингаляционной индукции и поддержания анестезии, позволяющую в полной мере реализовать кардио- и нейропротекторный эффекты севофлурана.

Научная новизна

Впервые на модели тотальной ишемии у крыс продемонстрированы нейропротекторные свойства севофлурана путем оценки неврологического дефицита и количественного анализа гибели нейронов в полях С1-С4 гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка. Показано, что защитные эффекты севофлурана реализуются через фосфорилирование гликоген синтетазы киназы-3 β в гомогенатах головного мозга крыс. Доказано, что предварительная инсуффляция севофлурана, в дозе не менее 1,5 МАК. предотвращает гибель нейронов у животных в результате последующей ишемии-реперфузии. На основании изучения содержания фосфорилированной формы ГСК– 3 β в гомогенатах миокарда и головного мозга выбран оптимальный режим подачи севофлурана и изучено влияние пропофола на анестетическое прекондиционирование севофлураном.

На основании полученных экспериментальных данных модифицирована методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА), которая позволяет защитить структурную целостность и сохранить функциональные резервы миокарда и головного мозга при некардиальных операциях у пожилых пациентов высокого риска кардиальных и церебральных осложнений, предусматривающая максимальную реализацию феномена анестетического прекондиционирования и максимально снижающая риск блокирования его защитных эффектов. Реализация кардио- и нейропротекторных эффектов севофлурана позволила уменьшить частоту и выраженность осложнений в периоперационном периоде у паци-

ентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений. Доказано, что у пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений в некардиальной хирургии использование методики ИИПА приводит к уменьшению частоты случаев периоперационной ишемии миокарда и снижению уровня тропонина Т в послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов у которых применялась методика ТВА на основе пропофола и фентанила. У пациентов с высоким риском развития церебральных осложнений использование методики ИИПА приводит к снижению риска развития послеоперационного делирия. Представлены данные, свидетельствующие о снижении риска развития послеоперационного делирия у пациентов с высоким риском развития церебральных осложнений при использовании методики ИИПА. Изложены материалы, свидетельствующие о снижении частоты развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) в группе ИИПА по сравнению с группой ТВА на основе пропофола. Уровень содержания белка S100b в крови сопряжен с частотой развития послеоперационных осложнений и может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия. Показано влияние интраоперационной десатурации головного мозга на частоту развития послеоперационного делириия и реализованы, обнаруженные в эксперименте, защитные свойства севофлурана у пациентов с сопутствующими церебро-васкулярными заболеваниями.

Практическая значимость

Разработана методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана, предполагающая реализацию феномена анестетического прекондиционирования, и максимально снижающая риск блокирования реализации этого феномена при некардиальных операцих у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений. Разработанная методика позволила снизить частоту развития случаев периоперационной ишемии миокарда и сердечной недостаточности в послеоперационном периоде. В свою очередь, это даст возможность снизить риск развития тяжелых осложнений, сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации, улучшить результаты лечения и уменьшить его стоимость. Разработаны рекомендации по проведению анестезии пациентам с сопут-

ствующими ЦВЗ, основными положениями которых являются: выбор метода ингаляционной индукции поддержания анестезии на основе севофлурана и необходимость мониторинга церебральной оксиметрии и недопущение снижения SrO2 ниже 60%; Разработанный алгоритм проведения анестезии позволил уменьшить частоту развития послеоперационного делирия. Разработанный метод может быть использован в клинической анестезиологии. Теоретические положения, содержащиеся в диссертации, используются при преподавании на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Севофлуран в дозе не менее 1,5 МАК обладает выраженными органопротекторными свойствами, которые реализуются через фосфорилирование гликоген синтетазы киназы-3β в тканях головного мозга и миокарда. Пропофол блокирует защитный эффект севофлурана.
- 2. Методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА) позволяет реализовать кардиопротекторные и нейропротекторные эффекты севофлурана у пожилых пациентов с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений.
- 3. Анестетическая органопротекции севофлураном по модифицированной методике ИИПА уменьшает количество неблагоприятных событий (инфаркт+инсульт+летальность) по сравнению с ТВА у пожилых пациентов с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из которых: статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ - 36; методических рекомендаций - 3; учебных фильмов - 3; 3 главы в монографии под редакцией профессора В.В. Лихванцева: «Ингаляционная индукция и поддержание анестезии»..

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены и применяются в повседневной практике в отделении анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделения анестезиологии №1 ГБУЗ ГКБ №81 ДЗ г. Москвы, отделении анестезиологии

№4 ГКБ 67 ДЗ г. Москвы, отделении анестезиологии ГКБ г. Мытищи, отделении анестезиологии ГВКГ г. Голицино.

Апробация работы и публикации

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты диссертационного исследования были доложены на следующих научных мероприятиях: XIII Всероссийская конференция с международным участием — «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2011); XIV Всероссийская конференция с международным участием — «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2012); XV Всероссийская конференция с международным участием — «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2013); XVI Всероссийская конференция с международным участием — «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2014); XVII Всероссийская конференция с международным участием — «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015); XIX Российский Национальный Конгресс — Человек и лекарство (Москва, 2012); ХХ Российский Национальный Конгресс — «Человек и лекарство» (Москва, 2013); XXI Российский Национальный Конгресс — «Человек и лекарство» (Москва, 2014); XIII (выездная) сессия МНОАР (Голицыно, 2012); XV (выездная) сессия МНОАР (Голицыно, 2014); IX Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2011 г); X Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 2012); IX Всероссийская научно-методическая конференция с международным участием — «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик,2012); XIII Всероссийская научно-методическая конференция с международным участием — «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2016); XIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2012); XIV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Казань. 2014); XV съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2016); конгресс Euroanaesthesia (Барселона, Испания 2013); конгресс Евромедика (Ганновер, Германия, 2014);

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой том машинописного текста объемом 239 страниц. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 65 рисунками.

Литературный указатель содержит 290 литературных источника, из которых 44 отечественных и 248 зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование

Настоящее исследование было выполнено в лаборатории критических состояний периоперационного периода ФГБНУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. Эффекты АПК севофлураном и влияние на изучаемый процесс пропофола были изучены в остром эксперименте на 193 самцах белой беспородной крысы весом $200,8\pm11,1\ \Gamma\ (M\pm\sigma)$. Протоколы эксперимента и все манипуляции на животных были одобрены на заседании этического комитета ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН.

Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения

Работа выполнена на 39 белых крысах-самцах в весенний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме животного по методу Корпачева В.Г.. [Корпачев В.Г. и др.1982]. Срок остановки кровообращения составлял 10 минут. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом "Animal Respirator" фирмы "SMT Geratehandel". Животные были разделены на 4 группы. Крысам группы 1 группы за 10 минут до моделирования клинической смерти вводили внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела. Животных группы 2 помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана. После введения в наркоз крыс интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 минут со скоростью 0,1 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0–2,5 МАК. Затем моделировали остановку кровообращения в организме. Животные групп 3 и 4 являлись ложнооперирован-

ными: крысам группы 3 вводили внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, а группы 4 — проводили наркоз севофлураном по описанной выше методике. Функциональное состояние реанимированных животных оценивали по времени восстановления эффективной сердечной деятельности, самостоятельного дыхания, роговичного рефлекса, величине неврологического дефицита в баллах, суммарному значению этого показателя в виде суммы баллов по суткам до полного восстановления внешнего неврологического статуса.

Влияние севофлурана на активность гликогенсинтазы киназы тип 3ß (ГСК-3) в головном мозге крыс и тяжесть постреанимационных изменений нейрональных популяций у животных, перенесших системную остановку кровообращения

На сегодняшний день общепринято понимание ГСК-3β, как критического медиатора ишемического, фармакологического прекондиционирования и посткондиционирования [Zorov D. et.al 2004, 2009]. В то же время, на момент начала нашего исследования ее роль в реализации механизмов анестетического прекондиционирования севофлураном оставалась неизвестна. С целью определения роли ГСК-3β в анестетической нейропротекции севофлураном было выполнено исследовавние на 55 белых крысах-самцах в весенний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца по Корпачеву В.Г.[Корпачев В.Г. и др.1982]

Срок остановки кровообращения составлял 10 и 20 мин. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) воздухом в режиме умеренной гипервентиляции аппаратом «Animal Respirator Advanced 4601-1» («TSE Technical & Scientific», Germany) и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина. Животные были разделены на 9 групп. Первые пять групп животных были отобраны для острого эксперимента. Следующие 4 группы после оживления наблюдались в виварии

Крысам **1 группы** (n=5) вводили внутрибрющинно хлоралгидрат («Ranbaxy Laboratories Limited») в дозе 300 мг/кг массы тела, что обеспечивало достаточно глубокое угнетение сознания, и через 10 мин декапитировали, животных **2 груп**-

пы (n=5) помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана (севофлуран, «Abbott Laboratories»). После введения в наркоз крыс интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 мин со скоростью 0,1 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0-2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК), затем декапитировали, у крыс 3 группы (n=5) анестезию осуществляли хлоралгидратом и через 10 мин моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением, животным 4 группы (n=5) осуществляли анестезию севофлураном, как описано выше, после чего моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением. В 5 группе (n=5) осуществляли анестезию хлоралгидратом, но остановку кровообращения моделировали в течение 20 мин без последующего оживления. Крысам 6 группы (n=10) за 10 мин до моделирования клинической смерти вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, затем моделировали остановку кровообращения в организме. Животных 7 группы (n=10) помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана. После введения в наркоз крыс интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 мин со скоростью 0,1 мл/мин. Животные групп 8 и 9 являлись ложнооперированными: крысам группы 8 (n=5) вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, а группы 9 (n=5) проводили наркоз севофлураном по описанной выше методике. На 7-е сутки после реанимации животных выводили из эксперимента для изучения структурных изменений в мозге. После извлечения мозга образцы фиксировались в растворе Карнуа и после стандартной обработки заливались в парафин. Гистологический анализ проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм, окрашенных крезиловым фиолетовым по Нисслю. Количественная оценка тяжести постреанимационных изменений нейрональных популяций производилась путем морфометрического анализа оценки выраженности процесса гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии областях мозга (пирамидные нейроны секторов СА1 и СА4 гиппокампа, клетки Пуркинье латеральной области полушария мозжечка) определяли общую плотность нейрональных популяций (число нейронов на 1 мм длины их слоя). При морфометрических исследованиях использовали систему анализа изображений (компьютер, микроскоп Olympus BX-41, программы Image Scope M, MS Excel 2007

Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенсиназы киназы тип 3В (ГСК-3) в головном мозге крыс

Группа «**К**» (n=5). Животному вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии осуществляли ИВЛ аппаратом Animal Respirator Advanced 4601-1 (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Германия) атмосферным воздухом в режиме нормовентиляции в течение 15 минут. Группа «П» (n=5). Животному вводили внутрибрющинно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После интубации трахеи, осуществляли ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуро в дозе 5 мг/кг. По истечении 15 минут производили изъятие материала. Группа «ИИПА» (n=5). Животных помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана, трахею интубировали через пасть и начинали ИВЛ, вводили севофлуран в контур ИВЛ дозе 100 мкл/мин, что позволяло создать концентрацию анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 2-2,5 MAK — этап моделирования АПК. Длительность введения севофлурана составляла 15 минут для каждого животного. Группа «ТВА+ИИПА 15 мин» (n=5). Животному вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг., начинали ИВЛ по описанной методике. вводили внутривенно пропофол в дозе 5 мг/кг, затем по истечении 15 минут после введения, моделировали прекондиционирование севофлураном по описанной методике. Группа «ТВА+ИИПА 40 мин» (n=5). Животному вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг., начинали ИВЛ по описанной методике. вводили пропофол в дозе 5 мкг/кг, затем по истечении 40 минут моделировали прекондиционирование севофлураном по описанной методике

Влияние различных концентраций севофлурана на активность глико-генсинтазы киназы тип 3В (ГСК-3) в головном мозге крыс

Животные были разделены на 4 группы. Группа «1» (n=5). Животному вводили внутрибрюшинно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Крыс группы 2 (n=3). помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана. После введения в наркоз их интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 минут со скоростью 0, 025 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 0,5–0,75 МАК. Животных **группы 3** (n=3). также помещали в эксикатор, насыщенный парами севофлурана. После введения в наркоз крыс интубировали, продолжали введение севофлурана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 минут со скоростью 0,05 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 1,0–1,5 МАК. Животных **группы 4** (n=3) помещали в эксикатор, переводили на ИВЛ и продолжали введение севофлурана через интубатор в течение 15 минут со скоростью 0,1 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0-2,5 МАК. По окончании прцедуры прекондиционирования ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенсинтазы киназы тип 3ß (ГСК-3) в миокарде крыс, перенесших системную остановку кровообращения

Эффекты анестетического прекондиционирования миокарда севофлураном и влияние на изучаемый процесс пропофола были изучены в остром эксперименте на 60 самцах белой беспородной крысы весом $200,8\pm11,1$ г ($M\pm\sigma$).Протоколы эксперимента и все манипуляции на животных были одобрены на заседании этического комитета ФГБУ НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН.

Все животные были включены в один из восьми экспериментальных протоколов: Группа «К» (n=5). Животному вводили хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа «П» (n=5). вводили пропофол-липуро в дозе 5 мг/кг. Группа «ИИПА» (n=5), вводили севофлуран (Et_{Sev}) около 2-2,5 МАК — этап моделирования АПК. Группа «И/Р» (n=10). Животному вводили внутрибрющинно хлоралгидрат в дозе

300 мг/кг., трахею интубировали, осуществляли ИВЛ по описанной методике, моделировали клиническую смерть в течение 10 минут, после чего реанимировали и начинали отсчет 5 минут этапа реперфузии. Группа «ИИПА+И/Р» (n=10): моделировали АПК севофлураном по описанной методике, моделировали клиническую смерть в течение 10 минут с последующей реанимацией. Группа «ТВА+И/Р» (n=10). Животному вводили пропофол-липуро в дозе 5 мг/кг., моделировали клиническую смерть в течение 10 минут с последующей реанимацией **Группа «ТВА+ИИПА 15 мин»** (n=10). Животному вводили пропофол в дозе 5 мкг/кг. Затем моделировали прекондиционирование севофлураном по описанной методике. По истечении 15 минут прекондиционирования, ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала. Группа «ТВА+ИИПА 40 мин» (n=10). Животному вводили пропофол в дозе 5 мкг/кг. Затем моделировали прекондиционирование севофлураном по описанной методике. По истечении 40 минут прекондиционирования, ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Анализ периоперационного периода у пожилых пациентов общехирургического профиля при сравнении ТВА vs ИИПА (пилотное исследование)

Общая характеристика больных и методы исследования

Исследование проведено у 100 больных, оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ 67, ГКБ 81, Военного Госпиталя г. Голицино в 2012–2015 гг. Проведение работы санкционировано локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ. Все больные получили необходимые разъяснения и подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения:

- 1. Возраст от 65лет до 75 лет;
- 2. Предполагаемое плановое хирургическое вмешательство;
- 3. Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;
- 4. АДср в исходе более 65 мм рт. ст. без инотропной поддержки.

Критерии исключения:

- 1. Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом, принимающие препараты сульфонилмочевины;
 - 2. Повторная операция во время пребывания в стационаре;
 - 3. Отказ подписать информированное согласия об участии в исследовании.

Таблица 1. Некоторые антропометрические и демографические данные исследованных больных

Показатель	Значения показ	Уровень	
	TBA	ИИПА	значимости,
			p
Количество больных	48	52	
Возраст	69 [66;74]	70 [67;73]	0,16
Мужчин	28(58%)	30 (58%)	0,84
Сопутствующая ИБС	30 (63%)	34 (65%)	0,99
Сопутствующая гипер-	35 (73%)	41(79%)	0,64
тоническая болезнь			
Пересмотренный индекс	10 (20%)	8 (15%)	0,69
Lee >3			
Сахарный диабет 2 типа	4 (8%)	5 (9%)	0,99
ASA I	10%	11%	0,87
ASA II	43%	45%	0,99
ASA III	47%	44%	0,92
ФВ < 50%	7 (15%)	9 (17%)	0,99
Фракция выброса, %	60 [53;63]	59 [51;61]	0,10
Сердечный индекс	3,1 [2,9;3,2]	3,2 [2,9;3,3]	0,12
β-блокаторы	20 (42%)	25 (48%)	0,69
Ингибиторы АПФ	30 (62,5%)	35 (67%)	0,83
Сопутствующее ЦВЗ	6 (13%)	8 (15%)	0,99

Примечание: данные представлены медианой с межквартильным интервалом

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы: ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила; Основная (исследуемая группа) ИИПА на основе севофлурана, которая, как предполагалось, должна была обеспечить и анестетическую кардиопротекцию.

Как видно из представленной таблицы, группы были сопоставимы по количеству больных, полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, проводимой медикаментозной терапии.

Таблица 2. Нозологические формы заболеваний

	TBA	ИИПА
Калькулезный холецистит	13	11
Доброкачественные и злокачественные	5	5
новообразования желудка		
Миома матки	6	12
Грыжа передней брюшной стенки	5	5
Деформирующий коксартроз	8	6
Аденома предстательной железы	4	7
Злокачественные новообразования тол-	7	6
стой кишки		



группа ТВА группа ИИПА

Рисунок 1. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

Примечание: ЭУ – эндоскопическая урология; ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава, ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

Анестезия: В группе ТВА индукция анестезии проводилась последовательным введением фентанила (2 мкг/кг) и пропофола (1,5 \pm 0,4 мг/кг). Интубацию трахеи выполнялась на фоне тотальной миоплегии (нимбекс - 0,5 мг/кг) под кон-

тролем ТОF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40–60 отн. ед.). Поддержание анестезии проводилась методом ТВА на основе пропофола и фентанила.

В группе (ИИПА) проводили ингаляционную индукцию анестезии на основе севофлурана.

Ингаляционная индукция:

- 1) плотно приложив маску к лицу больного, установили поток газовой смеси 8 л/мин, концентрацию севофлурана на испарителе 8 об. % и FiO2 100%;
 - 2) просили больного глубоко дышать;
- 3) после снижения показателя BIS до 60 вводили нимбекс, поток газовой смеси уменьшали до 4 л/мин, а концентрацию севофлурана на испарителе до 1,9-2,1 об. % (1,5 MAK) 4) по достижении BIS, равного 40, вводили фентанил 0,002 мг/кг и через 5-7 мин интубировали трахею; 5) после замыкания дыхательного контура поток газовой смеси снижалиь до 0,5 л/мин, FiO2 до 60%.

Поддержание анестезии проводить на основе севофлурана при Et_{anesth} не менее 1 МАК (1,3–1,4 об. %) и фентанила (1,5 ± 0,3 мкг/кг/мин) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс 0,04 ± 0,01 мг/кг/ч). Всем пациентам планируется проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме СМV. Мониторинг в режиме онлайн: ЭКГ с подсчетом ЧСС; АД — неинвазивным методом; SpO2 с пульсоксиметрической кривой; объема вдоха/выдоха; FiO2; EtCO2; частоты дыхания; герметичности дыхательного контура; содержания севофлурана в свежей газовонаркотической смеси и конце выдоха.

Исследование

Были выделены четыре этапа исследования:

- 1. Исход: за 24 часа до начала операции;
- 2. Индукция: после индукции анестезии до начала операции;
- 3. Через 24 часа после окончания операции;
- 4. Через 48 часов после окончания операции.

В исходе фиксировали значения СИ, ФИлж. Уровень ТпТ определяли только на 3-ем этапе исследования. Ишемия миокарда в периоперационном периоде при Холтеровском мониторировании в течение суток, определена в соответствии с руководством. АСС/АНА по мониторингу ЭКГ, как девиация сегмента ST длительностью не менее одной минуты. Индекс вазопрессорно-инотропной поддержки (IS) рассчитывали по формуле:

Добутмин(мкг/кг/мин) + Допамин (мкг/кг/мин) + $100 \times \text{Адреналин}$ (мкг/кг/мин) + $100 \times \text{Норадреналин}$ (мкг/кг/мин) + $10 \times \text{Мезатон}$ (мкг/кг/мин). Инотропная поддержка определена как потребность в одном из инотропных агентов (допамин, адреналин) в дозе эквивалентной допамину (> 5 мкг/кг/мин) или их комбинации в течение не менее 6 часов после операции.

Анализ периоперационного периода у пациентов высокого кардиального риска в некардиальной хирургии при сравнении ТВА vs ИИПА Общая характеристика больных и методы исследования

Исследование проведено у 105 больных, оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ 67, ГКБ 81, Военного Госпиталя г. Голицино в 2014–2017 гг. Проведение работы санкционировано локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ. Все больные получили необходимые разъяснения и подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения:

- 1. Возраст больше 45 лет и меньше 75 лет;
- 2. Фракция изгнания левого желудочка меньше или равна 50%;
- 3. Предполагаемое плановое хирургическое вмешательство;
- 4. Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;
- 5. АДср в исходе более 65 мм рт. ст. без инотропной поддержки.

Критерии исключения:

- 1. Жизнеопасные нарушение ритма сердца;
- 2. Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом, принимающие препараты сульфанилмочевины;
- 3. Повторная операция во время пребывания в стационаре;
- 4. Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы: ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила. Основная (исследуемая группа) ИИПА на основе севофлурана которая, как предполагалось, должна была обеспечить и анестетическую кардиопротекцию.

Общая характеристика больных сравниваемых групп представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика больных сравниваемых групп

Показатель	Значения показа	Уровень	
	TBA	ИИПА	значимости,
			p
Число больных	51	54	
пол, м (%)	26 (90%)	28 (88%)	0,8
возраст, лет	68 [57; 73]	67 [55; 72]	0,7
ASA, медиана [размах]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,44
NYHA, медиана [размах]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0,3
Пересмотренный индекс Lee	≥2	≥2	0,8
ФИ исход, %	0,46 [0,42; 0,49]	0,45 [0,40; 0,47]	0,15
СИ исход, л/м ²	2,9 [2,4; 3,0]	2,8 [2,6; 3,1]	0,27
NT-proBNP исход, пг/мл	648 [511; 834]	688 [554; 834]	0,57
Сахарный диабет 2 типа	9%	11%	0,8
Сопутствующая ХОБЛ	10%	12%	0,8
β-блокаторы	45 (88%)	44 (81%)	0,7
Ингибиторы АПФ	28 (36%)	25 (34%)	0,9

Примечание: данные представлены медианой с межквартильным интервалом

Как видно из представленной таблицы, группы были сопоставимы по количеству больных, полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, проводимой медикаментозной терапии. Данный анализ позволяет считать последующее сравнение корректным.

Таблица 4. Нозологические формы заболеваний

	TBA	ИИПА
Злокачественные новообразования желудка	7	7
Опухоли поджелудочной железы	9	9
Аневризма брюшной аорты	9	10
Деформирующий коксартроз	11	11
Злокачественные новообразования предста-	5	6
тельной железы и мочевого пузыря		
Злокачественные новообразования толстой	10	11
кишки		

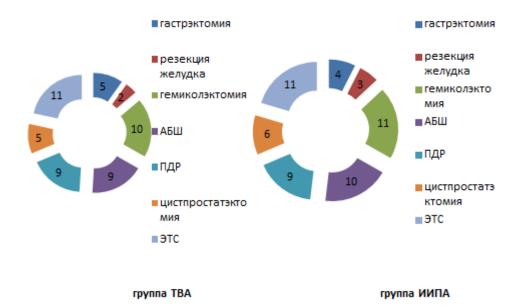


Рисунок 2. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

Примечание: АБШ – аортобифеморальное шунтирование; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава.

Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой, оценка готовности пациента для перевода из ПИТ в палату общехирургического отделения, выписки из стационара выполнялись аналогично методике, описанной в пилотном исследовании.

Исследование

Были выделены четыре этапа исследования:

- 1) исход: за 24 часа до начала операции;
- 2) индукция: после индукции анестезии до начала операции;
- 3) через 24 часа после окончания операции;
- 4) через 48 часов после окончания операции,

на которых фиксировали значения СИ, ФИлж. На тех же этапах брали пробу крови для определения содержания NT -proBNP. Уровень TnT определяли только на 3-ем этапе исследования.

Ишемию миокарда в периоперационном периоде, гидробаланс к окончанию операции, индекс вазопрессорно-инотропной поддержки (IS), острую сердечную недостаточность, острую почечную недостаточность. продолжительность ИВЛ,

время пребывания в ПИТ и стационаре, 30-дневную и годовую летальность определяли по методике, описанной в пилотном исследовании.

Анализ периоперационного периода у пациентов с высоким риском церебральных осложнений в некардиальной хирургии при сравнении ТВА vs. ИИПА

Общая характеристика больных и методы исследования

Исследование проведено у 103 больных, оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ № 67, Военного Госпиталя г. Голицино в 2013—2017 гг. Проведение работы санкционировано локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ. Все больные получили необходимые разъяснения и подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения:

- 1. Возраст от 55 до 75 лет;
- 2. Плановое оперативное вмешательство продолжительностью 2-4 часа.
- 3. Оценка физического статуса по шкале ASA III;
- 4. Подтвержденное заключением специалиста цереброваскулярное заболевание

Критерии исключения:

- 1. Деменция;
- 2. Перенесенный инсульт или инфаркт давностью менее 6 месяцев до дня настоящей операции;
- 3. Наличие онкологического заболевания III—IV стадии или другого тяжелого хронического заболевания в стадии декомпенсации;
- 4. Ограничения движений вследствие перенесённых заболеваний;
- 5. Больной (ая) нуждается в проведении продленной ИВЛ;
- 6. Больной (ая) нуждается в седации после операции;
- 7. Хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде.

Некоторые антропометрические данные, физический статус и сопутствующие заболевания пациентов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Некоторые антропометрические данные, физический статус и сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование.

Критерий		я показа- группах	Уровень значимости,
	TBA	ИИПА	p
Число больных	48	55	_
Мужчины	26 (54%)	34 (62%)	0,53
Сопутствующая ишемическая	62,5%	71,8%	0,43
болезнь сердца			
Сопутствующая гипертоническая	83,3%	85,5%	0,97
болезнь			
Сопутствующая церебро-	91,6%	92,7%	0,87
васкулярная недостаточность			
Сопутствующее ХОБЛ	12,5%	20,0%	0,45
ASA I	0	0	
ASA II	11,3%	26,4%	0,09
ASA III	88,7%	73,6%	0,09

Таблица 6. Нозологические формы заболеваний

	TBA	ИИПА
Калькулезный холецистит	12	9
Злокачественные новообразования желудка	6	7
Аневризма брюшной аорты	10	10
Деформирующий коксартроз	10	12
Злокачественные новообразования предста-	1	6
тельной железы и мочевого пузыря		
Злокачественные новообразования толстой	9	11
кишки		

Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций представлено на рис. 3.

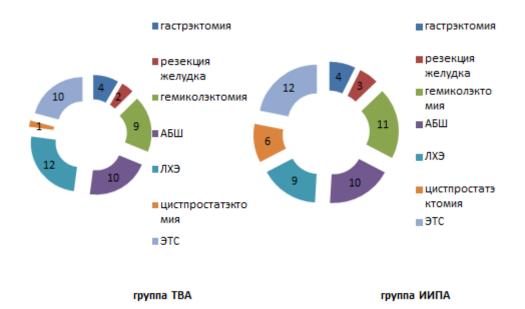


Рисунок 3. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

Примечание: АБШ – аортобифеморальное шунтирование; ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия; ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава.

Послеоперационные делирий диагностировали на основании скринингового исследования с использованием метода CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) The Complete Training Manual. www.icudelirium.org), количественную оценку выраженности делирия проводили с применением шкалы ICDCS .Тестирование проводили через 24 и 72 часа после операции.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные параметры предварительно анализировались на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением применялся U-критерий Уитни-Манна. Для сравнения качественных признаков использовались критерий χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера. Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием парного теста Вилкоксона и поправки Бонферрони. Средние значения нор-

мально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом. Различия принимались статистически значимыми при уровне р < 0,05. Для расчетов использовались программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). В ROC-анализе определяли и анализировали площади под ROC-кривой, соответствующие различным зависимым переменным, и пороговые значения («порог отсечения», точка «cut-off») классификационных процедур.

Результаты исследования

Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения

Результаты функционального восстановления реанимированных животных показали, что у крыс, которым было выполнено АПК севофлураном, в отличие от животных с введением хлоралгидрата, наблюдалось более раннее восстановление самостоятельного внешнего дыхания и роговичного рефлекса при близких сроках восстановления эффективной сердечной деятельности (табл. 7).

Таблица 7. Показатели функционального восстановления животных, перенесших 10-минутную остановку кровообращения в организме ($M\pm m$).

Группы	Время восстановления (мин)		Неврологический дефи- цит (баллы)			Суммар- ный	
	Сердеч- ная дея- тель-	Дыха- ние	Рогович- ный ре- флекс	1 сутки	2 сутки	3 сутки	неврологи- ческий де- фицит
	ность						
Хлоралгидрат,	$1,3 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,8$	$46.5 \pm 4.8*$	$9,6 \pm 0,$	$3,2 \pm 0,$	0.6 ± 0 ,	$13,4 \pm 1,5*$
n=10		*		9*	4*	3	
Севофлуран,	$1,0 \pm 0,0$	$6,1 \pm 0,3$	$17,2 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,$	$1,6 \pm 0,$	$0,0 \pm 0,$	$6,7 \pm 1,2$
n=9				8	4	0	

Примечание: n — число наблюдений; * - p < 0,05 по сравнению с соответствующим показателем в группе животных с введением севофлурана.

Учитывая близкие сроки восстановления эффективной сердечной деятельности в сравниваемых группах (табл. 7), можно полагать, что у крыс с анестезией хлоралгидратом, задержка в восстановлении функций ЦНС в пределах первого часа после оживления была обусловлена продолжительностью действия наркоза. Вместе с тем, более позднее восстановление функций нервной системы у живот-

ных группы 1 по сравнению с группой 2 наблюдалось и после выхода из наркоза, в последующие 2 суток после реанимации, в виде больших величин неврологического дефицита (табл. 7), связанных, в основном, с двигательными расстройствами. Непосредственно перед моделированием клинической смерти масса тела крыс в сравниваемых группах достоверно не отличалась. Однако у крыс группы 2 по сравнению с животными группы 1 наряду с более быстрым восстановлением функций ЦНС к 4-м суткам постреанимационного периода наблюдался больший прирост массы тела к ее величине в день моделирования клинической смерти. улучшает общее состояние и сопровождается приростом массы тела: в группе севофлурана 28,7±5,5 гр., в группе хлоралгидрата 14,7±3,4 гр. (р < 0,05).

Таким образом, моделирование 10-минутной клинической смерти у крыс на фоне предварительной инсуффляции севофлурана ускоряет неврологическое восстановление и улучшает общее их состояние, оцененное по приросту массы тела, по сравнению с животными, анестезию которым проводили с использованием хлоралгидрата. Полученные результаты не исключают наличие у севофлурана эффекта анестетического прекондиционирования ЦНС и положительного влияния данного процесса на функциональное восстановление мозга.

Влияние севофлурана на активность гликогенсинтазы киназы тип 3ß (ГСК-3) в головном мозге крыс и тяжесть постреанимационных изменений нейрональных популяций у животных, перенесших системную остановку кровообращения

Во **2-й группе**, где для индукции применяли севофлуран отмечался почти двукратный рост активности фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета по сравнению с контролем (группа 1) (рис. 4)

В **3-й группе** десятиминутная остановка кровообращения с последующей реанимацией вызывала почти четырехкратный рост фосфо-ГСК-3-бета (рис.4).

В группе 4 уровень активности фермента практически возвращался на контрольный уровень.

И наконец, двадцатиминутная ишемия (**группа 5**) максимально активировала гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета, переводя фермент в дефосфорилированную форму.

Применение методики ингаляционной индукции севофлураном с последующим кратковременным увеличением дозы до 2–2,5 МАК позволило существен-

но уменьшить выраженность процесса гибели нейронов в постреанимационном периоде. Так, у животных, получавших севофлуран по описанной методике, общая плотность популяции КП мозжечка снизилась всего на 8,0% (p < 0,01), в поле CA1 — на 11,0% (p < 0,025), в поле CA4 гиппокампа — на 6,5% (p < 0,05).

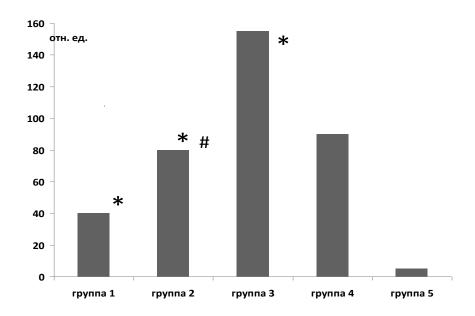


Рисунок 4. Количество фосфорилированной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс. Примечание: группа 1 — контроль, внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, группа 2 — ИИПА севофлураном в концентрации порядка 2,0–2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК); группа 3 — анестезию осуществляли хлоралгидратом и через 10 мин моделировали тотальную ишемию-реперфузию.; группа 4 — ИИПА севофлураном, после чего моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением; группа 5 — анестезия хлоралгидратом, остановка кровообращения в течение 20 мин без последующего оживления.

У животных, которым применялось анестетическое прекондиционирование севофлураном общая плотность всех исследованных нейрональных популяций была достоверно больше, чем у крыс, которым для общей анестезии применялся хлоралгидрат: на 8,8, 25,3 и 14,2% в популяциях КП мозжечка, СА1 и СА4 гиппокампа соответственно (табл. 8)

Результаты морфометрического анализа представлены в таблице 8.

Результаты исследований показали выраженную гибель нейронов в изученных областях головного мозга (клетки Пуркинье мозжечка и нейроны полей СА1 и СА4 гиппокампа) при общей анестезии хлоралгидратом. АПК севофлураном в выбранной нами модели тотальной ишемии и последующей реанимации

Таблица 8. Средние количественные показатели нейронов на 1 мм длины их слоя (М±т.) в различных областях мозга у животных разных экспериментальных групп.

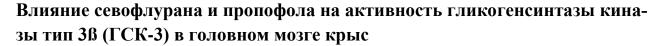
Of Harry Washanabayya	Группы я	кивотных	
Область исследования	Контроль	Хлоралгидрат	Севофлуран
Мозжечок	$17,4 \pm 0,2$	$14,7 \pm 0,4$ &	$16,0 \pm 0,4 \text{ #; } \mu$
СА1 гиппокампа	$280,7 \pm 7,7$	$199,4 \pm 15,5 \&$	$249,8 \pm 8,8 \text{ #; £}$
СА4 гиппокампа	$209,7 \pm 5,0$	$171,7 \pm 6,0 \&$	196,0 ± 4,9 *; ¥

Примечание: * - p < 0,05; # - p < 0,025; & - p < 0,001 в сравнении с группой контроля; μ - p < 0,05; £ - p < 0,025; ¥ - p < 0,01 в сравнении с группой хлоралгидрат.

показала выраженный нейропротективный эффект в тех областях головного мозга крыс, которые были выбраны для изучения. Такм образом ингаляционная индукция, сопровождающаяся кратковременным использованием высоких (до 2,5 МАК) концентраций севофлурана, позволяет реализовать нейропротекторные свойства ингаляционного анестетика. Представленные результаты доказывают участие фермента ГСК-3-бета в реализации молекулярных механизмов ишемииреперфузии и, по нашему мнению, в нейропротекторном эффекте севофлурана. Примененный протокол анестетического прекондиционирования вызывал почти двукратное увеличение ее фосфорилированной формы, существенно не влияя на ее суммарную активность.

Введение пропофола в дозе 5 мг/кг на фоне базисного наркоза хлоралгидратом не привело к значимым изменениям содержания фосфо-ГСК-3β в головном мозге крыс, что говорит об отсутствии влияния пропофола на его фофорилирование.

Ингаляция севофлурана в дозе 2 МАК приводит к двукратному росту фосфо-ГСК-3β в головном мозге крыс. Введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 15 минут до моделирования прекондиционирования севофлураном в группе (ТВА+ИИПА 15 мин) привело к возврату содержания фосфорилированной формы ГСК до значений, полученных в контроле (рис. 5).



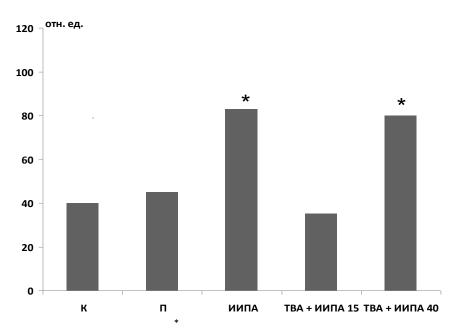


Рисунок 5. Количество фосфорилированной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс группах сравнения. Примечание: Группа «К» - контроль, внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг.; Группа «П» - пропофол, внутривенно в дозе 5 мг/кг.; Группа «ИИПА» - ингаляционная индукция и поддержание анестезии с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 2–2,5 МАК — этап моделирования АПК.; Группа «ТВА+ИИПА 15 мин». – внутривенно пропофол-липуро в дозе 5 мг/кг, затем по истечении 15 минут после введения, моделировали АПК севофлураном.; Группа «ТВА+ИИПА 40 мин» . Внутривенно вводили пропофол-липуро в дозе 5 мкг/кг, затем по истечении 40 минут моделировали АПК севофлураном. *значимые различия по отношению к «К» и «П».

Эти данные позволяют сделать вывод, что эффект анестетического прекондиционирования головного мозга крыс, оцениваемый нами по фосфорилированию ГСК-3β полностью нивелируется предварительным введением пропофола. Введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 40 минут до моделирования прекондиционирования севофлураном в группе (ТВА+ИИПА 40 мин) привело к возврату содержания фосфорилированной формы ГСК до значений, полученных в группе ИИПА, что позволяет сделать вывод, о реверсии блока АПК, вызванного пропофолом и его временной зависимости (рис.5).

Влияние различных концентраций севофлурана на активность киназы гликогенсинтазы тип 3В (ГСК-3) в головном мозге крыс

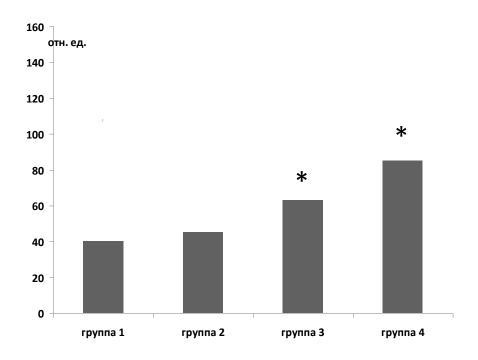


Рисунок 6. Количество фосфорилированной ГСК-3 β в гомогенатах мозга крыс в группах сравнения. Примечание: Группа 1 — контроль, нутрибрющинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа 2 — ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 0,5—0,75 МАК. Группа 3 - . ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 1,0—1,5 МАК. Группа 4 - ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) порядка 2,0—2,5 МАК. *значимые различия по отношению к группе 1.

Полученные в этом эксперименте результаты, показали дозозависимый характер влияния севофлурана на процесс фосфорилирования ГСК-3 и соответственно, реализацию феномена анестетического прекондиционирования. Севофлуран в концентрациях менее 0,75 МАК не оказывает влияния на ГСК-3 и не реализует защитные эффекты АПК. Севофлуран в концентрациях 1,0–1,25 МАК значимо на 50% фосфорилирует ГСК-3, а в концентрациях 2,0–2,5 МАК двукратно увеличивает ее содержание (рис. 6). В повседневной клинической практике часто после индукции анестезии пропофолом и фентанилом переходят на поддержание анестезии севофлураном. в концентрациях менее 1 МАК. В этих условиях вряд ли можно рассчитывать на реализацию защитных эффектов АПК.

Влияние севофлурана и пропофола на активность киназы гликогенсинтетазы тип 3ß (ГСК-3) в миокарде крыс у животных, перенесших системную остановку кровообращения

В группе пропофола (П), содержание фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета не изменялась по сравнению с контролем (группа К). АПК севофлураном в группе ИИПА повышало содержание фосфо-ГСК-3 β на 160% (p < 0,05) по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активации защитного сигнального каскада и повышения устойчивости клетки к ишемии. Наше исследование показало, что ишемия длительностью 10 минут, носит тренирующий характер для миокарда крысы и повышает содержание фосфо-ГСК-3 β на 183% (p < 0,05). При сочетании АПК с клинической смертью содержание фосфо-ГСК-3 β превосходил таковой в группе контроля на 220% (p < 0,05). Объяснением этого явления может быть суммирование благоприятных воздействий АПК севофлураном с 10-минутной ишемией, которая, как представляется, носила тренирующий характер. (Рис.7)

Пропофол, введенный перед клинической смертью в группе ТВА+И/Р не привел к измененинию содержания фосфо-ГСК-3β. В то же время содержание этого фермента оказалось в 1,5 раза меньше, чем в группе И/Р, что дает возможность предположить о нейтрализации значительного количества АФК, образовавшихся во время ишемии-реперфузии пропофолом и уменьшении повреждения клетки. Логичным было бы предположить о возможных цитопротекторных свойствах пропофола при ишемии-реперфузии. В тоже время, его роль, как скавенджера АФК, может частично блокировать защитный эффект ИПК. Совместное применение двух исследуемых анестетиков в группе ТВА+ИИПА 15 мин. привело к возврату содержания фосфорилированной формы ГСК до значений, полученных в контроле (рис.7). Эти данные позволяют сделать вывод, что эффект анестетического прекондиционирования миокарда крыс, оцениваемый нами по фосфорилированию ГСК-3β, также как и в случае с АПК головного мозга, полностью нивелируется предварительным введением пропофола. Эти данные позволяют предположить, что каскадный механизм реализации АПК под воздействием инга-

ляционного анестетика, был в значительной мере нейтрализован антиоксидантными свойствами пропофола. Введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 40 минут до моделирования прекондиционирования севофлураном в группе (ТВА+ИИПА 40 мин) привело к повышению содержания фосфорилированной формы ГСК-3 до значений, полученных в группе ИИПА, что позволяет сделать вывод, о реверсии блока АПК, вызванного пропофолом. (рис. 7).

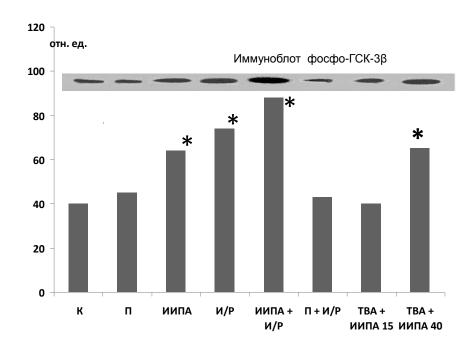


Рисунок 7. Межгрупповые различия по содержанию фосфо-ГСК-3β.

Примечание: К – контрольная группа; П – группа с в/в введением пропофола-липуро; ИИПА – группа ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана с моделированием анестетического прекондиционирования; И/Р – группа с моделированием клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; ИИПА+И/Р – группа ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана с моделированием анестетического прекондиционирования и клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; ТВА+И/Р – группа с в/в введением пропофолалипуро и моделированием клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; ТВА+ИИПА 15 мин. – группа с в/в введением пропофола-липуро, моделированием анестетического прекондиционирования; ТВА+ИИПА 40 мин. – группа с в/в введением пропофола-липуро, моделированием анестетического прекондиционирования; фосфо-ГСК-3β – фосфорилированная форма гликогенсинтетазы киназы – 3β; звездочкой обозначены значимые различия в сравнении с группой К (р < 0,05).

Временная зависимость блокады и реверсии блока АПК севофлураном в случае применения для индукции пропофола оказалось одинаковой для разных органов, в нашем случае это головной мозг и миокард.

Результаты, полученные в клинических исследованиях. Анализ периоперационного периода у пожилых пациентов общехирургического профиля при сравнении ТВА vs ИИПА (пилотное исследование)

В нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по частоте развития послеоперационного делирия: 12 (25%) — в группе ТВА, 7(13%) — в группе ИИПА (p = 0.2), инсульта: 1 (2%) в группе ТВА; 0 в группе ИИПА (p > 0.1), острой сердечной недостаточности : 1(2%) — в группе ТВА, 1(2%) — в группе ИИПА (p > 0.5), инфаркта миокарда: 1 (2%) — в группе ТВА, 1 (2%) — в группе ИИПА (p > 0.5), ОПП в стадии R по классификации RIFLE: 1 (2%) — в группе ТВА, 2 (4%) — в группе ИИПА (p > 0.5).

Гидробаланс к концу операции составил в группе ТВА 590 [410;670] мл, в группе ИИПА — 504 [390; 710] мл (p > 0.5).

В сроки "до 30 дней" летальность в группах сравнения составила: в группе ТВА — 1 (2%); ИИПА 0 (0%) (p > 0,1). Годовая летальность в группе ТВА — 4 (8%), в группе ИИПА — 3 (6%) (p > 0,1).

Течение послеоперационного периода не отличалось в изученных группах больных при анализе сроков перевода больных из ПИТ в палату профильного отделения. В группе ТВА и группе ИИПА на 2 [1; 3] сутки и 1 [1; 2] сутки, соответственно (р >0,05), а также времени лечения пациентов в стационаре: 7 [5; 8] дней в группе ТВА и 8 [5;9] в группе ИИПА (р >0,05).

Важно отметить, что анализ, проведенный в подгруппе пациентов с $\Phi B < 50\%$, показал выраженную тенденцию к снижению числа зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда в группе пациентов с ИИПА по сравнению с ТВА. В нашем исследовании в выбранной популяции пациентов не получено значимых отличий по частоте случаев определения «теневых» значения тропонина Т между группами сравнения. Однако анализ проведенный в подгруппе пациентов с $\Phi B < 50\%$ показал отчетливую тенденцию к снижению количества пациентов с «теневым» уровнем тропонина Т в группе пациентов с ИИПА (p = 0,1), что, как нам представляется, могло бы свидетельствовать об эффективности анестетической кардиопротекции у пациентов с систолической дисфункцией в плановой некардиальной хирургии.

Полученная при анализе частоты ПОД тенденция к уменьшению случаев его развития у пациентов с сопутствующими ЦВЗ, в группе ИИПА по сравнению с ТВА, позволяет рассчитывать на реализацию нейропротекторных свойств ИА у этой категории пациентов.

Полученные в пилотном исследовании результаты, показавшие тенденцию к снижению частоты эпизодов ишемии миокарда и «теневого» уровня тропонина Т у пациентов с сопутствующей ИБС и сниженной ФВ левого желудочка в группе ИИПА, также позволяют надеяться на реализацию защитных свойств ИА у этой сложной для анестезиолога категории пациентов. Для подтверждения этой гипотезы нами было предпринято рандомизированное клиническое исследование (РКИ) у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений, которым выполнялись большие по объему плановые операции в некардиальной хирургии. Другое РКИ было предпринято у пациентов с сопутсвующими ЦВЗ для изучения нейропротекторных свойств севофлурана, которые, вероятно поможет реализовать методика ИИПА.

Результаты, полученные в ходе клинических исследований. Анализ периоперационного периода у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений при сравнении ТВА vsИИПА.

Периоперационные показатели гемодинамики, лабораторных показателей, частоты неблагоприятных событий и летальности представлено в таблице 9.

Таблица 9. Периоперационные показатели больных сравниваемых групп

периоперационные пов	Значения показ	Уровень	
Показатели	ТВА Число больных	ИИПА Число больных	значимости межгруппо- вых разли- чий (р)
ФИ индукция	0,40 [0,38; 0,44]	0,44 [0,41; 0,48]	0,06
ФИ 24 часа	0,42 [0,38; 0,45]	0,45 [0,43; 0,5]	0,6
ФИ 48 часов	0,44 [0,42; 0,47]	0,46 [0,44; 0,48]	0,8
СИ индукция л/мин/м²	2,5 [2,3; 2,7]	2,9 [2,6; 3,1]	0,07
СИ 24 часа л/мин/м ²	2,5 [2,4; 3,0]	2,8 [2,7; 3,1]	0,049
СИ 48 часов л/мин/м ²	2,8 [2,7; 3,1]	2,9 [2,6; 3,2]	0,29
NT-proBNP индукция нг/мл	648 [511; 834]	688 [554; 834]	0,57
NT-proBNP 24 часа нг/мл	931 [655; 1370]	901 [701; 1150]	0,56
NT-proBNP 48 часов нг/мл	1053 [761; 1580]	993[871;1291]	0,63
Inotropic Score	6 [4; 9]	4 [3; 6]	0,04
длительность инфузии добутамина, дни	2 [1; 4]	2[0; 3]	
Число пациентов, получив- ших инотропную поддерж- ку(%)	41 (79%)	30 (56%)	0,02
длительность пребывания в ПИТ, дни	3 [1; 5]	2 [1; 3]	> 0,05

Таблица 9 (продолжение).

	Знанання помаз	Уровень		
	эначения показа	Значения показателей в групах		
			значимости	
Показатели	TBA	ИИПА	межгруппо-	
	Число больных	Число больных	вых разли-	
			чий (р)	
длительность госпитализа-	12 [10; 14]	11 [10; 14]	> 0,1	
ции, дни				
тропонин Т после операции	0,02 [0,01; 0,09]	0,015 [0; 0,02]	0,03	
> 0,03 нг/мл,				
Число пациентов с тропони-	16 (32)	7 (13)	0,04	
ном Т после операции >0,03				
нг/мл (%)				
Инсульт (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,1	
, ,	` '	, ,		
инфаркт миокарда (%)	5 (10)	4 (7)	0,73	
30-дневная летальность (%)	3 (6)	2 (4)	0,67	
30 girebitan sierusibitoerb (70)	3 (0)	2 (1)	0,07	
годовая летальность (%)	6 (12)	4 (7)	0,52	

Данные представлены медианой с межквартильным интервалом, если не указано иначе.

Ишемия миокарда, маркеры повреждения миокарда, инотропная поддержка, и частота развития неблагоприятных событий

В нашем исследовании при суточном мониторировании ЭКГ мы нашли разницу в количестве зарегистрированных случаев ишемии миокарда в сравниваемых группах. Частота ишемических событий в группе ТВА 28(55%), в группе ИИПА 15(20%) (р = 0,0004). У 16 (32%) пациентов группы ТВА после выполнения оперативного вмешательства в плазме крови определялся тропонин Т в количестве от 0,03 до 0,3 нг/мл. Это значение тропонина Т названо «теневым» [S. de Hert 2013]. Значения тропонина Т (от 0,03 до 0,3 нг/мл) в группе ИИПА зарегистрированы у 7 пациентов (13%). Число пациентов с «теневым» значением тропонина Т в группе ИИПА достоверно ниже таковых в группе ТВА (р = 0,04)

Еще у 4 (8%) пациентов группы ТВА содержание тропонина Т превышало пороговые значения и, после верификации, им был установлен диагноз острого инфаркта миокарда. У одного пациента изучаемой группы ИМ развился на 3 сутки послеоперационного периода. У 3 пациентов (6%) группы ИИПА содержание тропонина Т превышало пороговые значения и, после верификации, им был уста-

новлен диагноз острого инфаркта миокарда. У одного пациента изучаемой группы ИМ развился на 5 сутки послеоперационного периода.

В нашем исследовании использование ингаляционной анестезии значимо снижает число пациентов с «теневым» значением тропонина Т, что возможно свидетельствует об эффективности анестетической кардиопротекции.

Инотропную и вазопрессорную поддержку, оценивали по Inotropes score. Инотропная и вазопрессорная поддержка потребовалась 41 (78,5%) пациенту группы ТВА и 30 (55,5%) пациентам группы «ИИПА» (p = 0,021)

При анализе необходимой дозы инотропной и вазопрессорной поддержки, оцененной по IS, оказалось, что в группе ТВА доза составила 6 [4; 9] мкг/кг/мин; в группе ИИПА составила 4 [3; 6] мкг/кг/мин (p = 0.04).

Период стабилизации состояния больных оказался одинаковым по продолжительности. Действительно, в группе ТВА потребовалось 2 [1; 3] дня для того, чтобы отпала необходимость в поддерживающей терапии добутамином, примерно, такое же время в группе ИИПА 1 [0;3] дня (p = 0.7)

С учетом всех обстоятельств, можно предположить, что стабильность гемодинамики при проведении ИИПА и значимо меньшее число пациентов, нуждающихся в инотропно-вазопрессорной поддержке, также связано с развитием эффекта АП.

Серьезные неблагоприятные события и летальность

В нашем исследовании не было выявлено различий по частоте развития инсульта, инфаркта миокарда, летальности в сроки "до 30 дней" и годовой летальности в сравниваемых группах (таблица 9)

Результаты, полученные в ходе клинических исследований. Анализ периоперационного периода у пациентов с высоким риском церебральных осложнений при сравнении ТВА vs ИИПА.

Данные периоперационного периода в сравниваемых группах представлены в таблице 10.

Группы ТВА и ИИПА значимо не отличались между собой по частоте: эпизодов артериальной гипотонии 17 (35%) и 19 (35%); χ 2 (Chi-square) - p = 0,8; артериальной гипоксемии (SpO₂ < 90%) (6% и 11%; Fisher's exact test, p=0,50) и эпизодов церебральной гипоксемии — событий 22 (46%) в группе ТВА и 18 (33%)- в группе ИИПА χ^2 (Chi-square), p=0,4;).

Таблица 10. Характеристика периоперационного периода в группах сравнения

Характеристика периоперат Показатель	Значения по	Уровень	
	группах		значимо-
	TBA	ИИПА	сти, р
Число наблюдений, п	48	55	
SrO ₂ исход	62±4	61±4	0,28
Возраст	70±4	70±4	0,89
ИМТ	0,25±0,04	$0,26\pm0,03$	0,12
Длительность операции, мин.	146 [136-177]	145 [130-173]	0,574
Количество инцидентов артериальной гипоксемии, %	3 (6%)	6 (11%)	0,50
SrO2 операция, %	51±6	51±5	0,90
Степень десатурации, % от исхода	17±9	16±9	0,39
Количество инцидентов десатурации	22 (46%)	18 (33%)	0,3
Количество инцидентов гипотонии	17 (35%)	19 (35%)	0,8
S100b исход	0,12 [0,07- 0,14]	0,12 [0,06- 0,14]	0,955
Значимость различий между этапами (исход-24 ч)	< 0,001	< 0,001	
S100b 24, мкг/л	0,29 [0,18- 0,46]	0,20 [0,16- 0,29]	< 0,05
Значимость различий между этапами (24–48 ч)	< 0,001	0,04	
S100b 48, мкг/л	0,23 [0,17- 0,41]	0,16 [0,14- 0,22]	< 0,01
ICDSC (24ч)	2 [0-3]	0 [0-2]	0,309
ICDSC (48ч)	1 [0-2]	0 [0-1]	< 0,05
ICDSC 5 c	0 [0-0]	0 [0-0]	< 0,01
Количество инцидентов делирия	13 (27%)	4 (7%)	< 0,01
Длительность делирия, сут	2 [1-3]	2 [1,5-2]	0,5

Данные представлены средним со стандартным отклонением и медианой с меж-квартильным интервалом

Частота развития послеоперационного делирия составила в группе ТВА 13 (27%) и только у 4 (7)% в группе ИИПА (различия значимы по точному двухстороннему критерию Фишера (при р < 0,01) При вычислении отношения шансов

(Odds Ratio) выяснилось, что риск развития π /о делирия в группе ИИПА в 5 раз меньше, чем в группе ТВА (OR=0,2 с 95%ДИ (CI) от **0,06-0,70**, p = 0,**01**).

При вычислении отношения шансов (Odds Ratio) выяснилось, что риск развития п/о делирия в группе пациентов с церебральной десатурацией в 10.8 развыше (OR=10.8 с 95%ДИ (CI) от 2.85-40.68; p< 0.001).

Изменения содержания маркера нейронального повреждения – белка S100b в группах сравнения в зависимости от метода анестезии представлены на рис. 8.

При отсутствие значимой разницы в начале исследования, уровень белка S100b в группе TIVA через 24 и 48 часов п/о превышал соответствующие значения группы VIMA на 68% и 60% (в обоих случаях р < 0.001) соответственно

В группе ТВА отмечена сильная отрицательная корреляционная зависимость между величиной белка S100b, измеренном через 24 часа после операции и церебральной сатурацией (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0.87$; p = < 0.0001). Подобная связь была значительно слабее в группе больных с ИИПА ($\rho = -0.48$; p = 0.02), при уровне значимости разницы коэффициентов корреляции p < 0.001. Логично предположить, что церебральная гипоксемия приводит к диффузному нейрональному повреждению (о чем свидетельствует повышенный уровень белка S100b), что, в свою очередь, становится органическим субстратом для развития послеоперационного делирия.

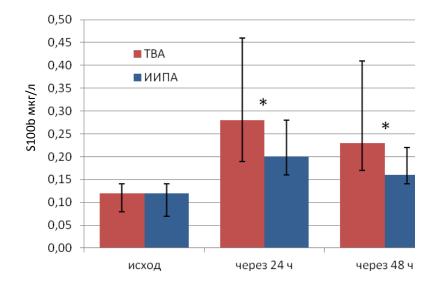


Рисунок 8. Динамика белка S100b в группах сравнения в зависимости от метода анестезии. Примечание: * p < 0.05.

Прогностическая значимость церебральной десатурации для развития послеоперационного делирия оценивалась по величине показателя AUC (Area Under Curve). В нашем случае AUC= 0.8 (95% CI 0.71 to 0.87) с высоким уровнем значимости (p < 0.0001) (по сравнению с AUC=0.5) (рис. ROC – кривые). Качество модели оценено как хорошее.Максимальная суммарная чувствительность и специфичность модели, т.е. Se+Sp — это точка при десатурации >22%. При этом чувствительность составляла 82%, а специфичность равна 77%. Эта же точка имеет наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда Se \approx Sp.

Прогностическая значимость теста определения содержания белка S100b оценивалась по величине показателя AUC. В нашем случае AUC=0,85 (95% ДИ 0,764 to 0,914) с высоким уровнем значимости (p < 0,0001) (по сравнению с AUC=0,5). Качество модели оценено как хорошее. Также определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) по таблице массива точек:

- максимальная суммарная чувствительность и специфичность модели, т.е. Se+Sp это S100b>0,24 мкг/л. При этом чувствительность составляла 100% и специфичность 63%.
- баланс между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$ это S100b > 0,35 мкг/л. Чувствительность равна 76%, специфичность 77%.

Исследование показало высокие прогностические свойства теста на содержание белка S100b для оценки риска развития послеоперационного делирия и важность мониторинга церебральной сатурации у больных с высоким риском церебральных осложнений.

При проведении ИИПА у пожилых пациентов с цереброваскулярными заболеваниями севофлуран оказывает нейропротекторный эффект при церебральной гипоксемии. Риск развития послеоперационного делирия при использовании севофлурана в 5 раз ниже, чем при ТВА на основе пропофола и фентанила в рандомизированных группах.

Клиническая значимость целенаправленной анестетической кардиопротекции и нейропротекции у пожилых пациентов и пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии.

В исследование было включено 308 пациентов, которым случайным образом был выбран метод анестезии: группа ТВА— 147 пациентов и группа ИИПА— 161 пациент, среди которых были выделены 3 когорты: пациенты пожилого возраста — 100 человек, пациенты с высоким риском кардиальных— 105 человек и высоким риском церебральных осложнений—103 человека, которым были выполнены большие и травматичные операции в некардиальной хирургии.

В нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по частоте развития инсульта : 4 (3%) в группе ТВА; 2 (1%) в группе ИИПА (p > 0,1), не было выявлено межгрупповых различий по частоте развития инфаркта : 10 (7%) в группе ТВА; 7 (4%) в группе ИИПА (p > 0,1). Изучение годовой летальности показало тенденцию к ее снижению в группе ИИПА 9 (6%), по сравнению с группой ТВА16 (11%) (p = 0,09).

Для определения клинической значимости анестетической органопротекции севофлураном был изучен композитный исход оперативного вмешательства, в который были включены следующие неблагоприятные события: инфаркт, инсульт и годовая летальность. Наше исследование показало уменьшение количества неблагоприятных событий (инфаркт+инсульт+летальность) в группе ИИПА до 11% по сравнению с группой ТВА —20% (p=0,04), что, как нам представляется, убедительно свидетельствует о клинической значимости органопротекторных свойств севофлурана.

выводы

- 1. Моделирование 10-минутной клинической смерти на фоне анестетического прекондиционирования севофлураном в среднем в 2 раза (p < 0,05) ускоряет неврологическое восстановление экспериментальных животных и приводит к более быстрому (в 2 раза) приросту массы тела в первые трое суток постреанимационного периода.
- 2. При моделировании клинической смерти анестетическое прекондиционирование позволяет повысить «выживаемость» клеток Пуркинье мозжечка на 8,8%, пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа на 25,3% и поля СА4 гиппокампа на 14,2% (р < 0,05 по отношению к аналогичным областям контрольной группы).
- 3. Ингаляция севофлурана в дозе 2 минимальные альвеолярные концентрации приводит к повышению содержания фосфо-ГСК-3β на 200% (p < 0,05) в гомогенатах головного мозга и на 160% (p < 0,05) в гомогенате миокарда крыс. Введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 15 минут до моделирования анестетического прекондиционирования полностью нивелирует указанный эффект севофлурана. Реверсия блока анестетического прекондиционирования наступает через 40 минут после введения пропофола
- 4. У пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений при использовании ингаляционной методики анестезии периоперационная ишемия регистрируется в 1,9 раза реже (p=0,0004); а транзиторное повышение уровня тропонина Т в послеоперационном периоде в 2,3 раза реже (p = 0,04) по сравнению с группой больных, анестезию которым проводили по методике тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола. Влияние метода анестезии на частоту изученных периоперационных осложнений и летальность не обнаружено.
- 5. У пациентов с церебро-васкулярной недостаточностью ингаляционная анестезия снижает риск развития послеоперационного делирия в 5 раз (OR=0, 2 с 95%ДИ (CI) от 0,06357-0,70141; р = 0,01) по сравнению с группой тотальной внутривенной анестезии.

- 6. Частота развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) при использовании методики ингаляционной индукции и поддержания анестезии на 9% ниже по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола (p = 0,04) у пожилых пациентов и пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии
- 7. Обоснована и модифицирована методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии применительно к группе больных с высоким риском развития кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии. Предложенная модификация позволяет снизить риск развития периоперационных эпизодов ишемии миокарда в 1,9 раза (p = 0,0004) и риск развития послеоперационного делирия в 5 раз (p = 0,01).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. С целью реализации органопротекторных свойств севофлурана у пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии, рекомендуется использовать методику ингаляционной индукции и поддержания анестезии на протяжении всего периода операции в дозе не менее 1 минимальной альвеолярной концентрации.
- 2. Модифицированная методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии применительно к этой группе больных предполагает использовать максимальную концентрацию препарата (4 об%) с первым вдохом пациента, без предварительного заполнения дыхательного контура после внутривенного введения фентанила (1,0–2,0 мкг/кг). После выключения сознания у больного дальнейшее насыщение севофлураном проводят до достижения уровня 1,5 МАК. Интубацию трахеи выполняют на 5–7 мин. индукции севофлураном на фоне тотальной миоплегии под контролем ТОF и мониторингом ВІЅ (50–60 отн.ед.). Поддержание анестезии проводят при Еt_{anesth} не менее 1 МАК.
- 3. Для предотвращения блокады органопротекторного эффекта анестетического прекондиционирования севофлураном, не следует дополнительно использовать пропофол для индукции или поддержания анестезии.

- 4. У пациентов с сопутствующими церебро-васкулярными заболеваниями необходим неинвазивный мониторинг церебральной сатурации в интраоперационном периоде и определение уровня белка S100b в плазме крови через 24 часа после окончания операции. Церебральная десатурация и тест на белок S100b могут быть использованы для оценки риска развития послеоперационного делирия.
- 5. У пациентов с высоким риском кардиальных осложнений целесообразно использовать холтеровский мониторинг, определение уровня тропонина Т и NT-proBNP в плазме крови в периоперационном периоде. Для оценки риска годовой летальности использовать уровень NT-proBNP, определенный на этапе индукции анестезии и через 24 часа после операции.

Список опубликованных работ по теме диссертации

- Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Габитов М.В. Анестетическое прекондиционирование миокарда в некардиальной хирургии. Вестник анестезиологии и реаниматологии.
 2011. Т. 8. № 6. С. 4-10.
- 2. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. . Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. Общая реаниматология. 2011. Т. VII. № 6. С. 59-65.
- 3. Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Левиков Д.И., Селиванов Д.Д., Лихванцев В.В. Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. Общая реаниматология. 2011. Т. VII. № 3. С. 59-62.
- 4. Лихванцев В.В., Селиванов Д.Д., Федоров С.А., Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Тимошин С.С. Особенности проведения сочетанной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием пожилым больным. Общая реаниматология. 2011. Т. VII. № 6. С. 46-52.

- 5. Габитов М.В., Гребенчиков О.А., Мироненко А.В., Скрипкин Ю.В., Коробкин С.В., Лихванцев В.В. Анестезиологическое обеспечение гастро- и колоноскопии. Анестезиология и реаниматология. 2011. № 5. С. 22-26.
- 6. Лихванцев В.В., Мурачев А.С., Гребенчиков О.А., Тимошин С.С., Лихванцев В.В., Козлова Е.М., Борисов К.Ю Ингаляционная индукция и поддержание анестезии у пожилых пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка. Медицина критических состояний, 2011, № 3-4, с. 2 10.
- 7. Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю. Клиническая значимость анестетического прекондиционирования у пациентов высокого риска в некардиальной хирургии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. 9. № 3. С. 003-007.
- 8. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 1. С. 61-66.
- 9. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Борисов К.Ю., Черпаков Р.А., Шульгина Н.М. Фармакологическое прекондиционирование: роль опиоидных пептидов. Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 3. С. 51-55.
- 10. Габитов М.В., ГребенчиковО.А., Мироненко А.В., Скрипкин Ю.В., Коробкин С.В., Лихванцев В.В. Новый/старый взгляд на проблему анестезиологического обеспечения колоноскопии . Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 6. С. 43-46.
- 11. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черпаков Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического прекондиционирования мозга и сравнительная эффективность препаратов ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы 3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 6. С. 37-42.

- 12.Заржецкий Ю.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Шайбакова В.Л., Левиков Д.И., Лихванцев В.В. Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения. Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 2. С. 15-19.
- 13. Мороз В.В., Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А. Современные тенденции в развитии анестезиологии. Общая реаниматология. 2012. Т. VIII. № 4. С. 118-122.
- 14. Лихванцев В.В., Габитов М.В., Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Исаев О.В., Коробкин С.В. Анестезиологическое сопровождение эндоскопических вмешательств. Эндоскопическая хирургия. 2012. Т. 18. № 4. С. 23-26.
- 15. Гребенчиков О.А., Козлова Е.М., Мироненко А.В., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л. Минимальная альвеолярная концентрация ингаляционных анестетиков. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012; 9(1): 48-53.
- 16. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелёва Е.А., Скрипкин Ю.В. Анестетическое прекондиционирование: почему данные, полученные в эксперименте, не всегда подтверждаются в клинике? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т. 10. № 4. С. 009-014
- 17. Лихванцев В.В., Шапошников А.А., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Мироненко А.В. Опиоидное прекондиционирование в эксперименте и клинике. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т. 10. № 3. С. 003-009.
- 18.Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. Общая реаниматология. 2013. Т. IX. № 1. С. 63-72
- 19. Лихванцев В.В., Гребенников О.А., Шмелева Е.А., Левиков Д.И., Сунгуров В.А., Скрипкин Ю.В. Ингаляционные индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана или тотальная внутривенная анестезия на основе

- пропофола и фентанила у пациентов с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. Общая реаниматология. 2013. Т. IX. № 3. С. 41-47.
- 20. Борисов К.Ю., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Левиков Д.И., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Влияние пропофола на анестетическое прекондиционирование миокарда севофлураном в эксперименте. Общая реаниматология. 2013. Т. IX. № 4. С. 30-35.
- 21. Мороз В.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Анестетическое прекондиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аортокоронарного шунтирования. Общая реаниматология. 2013. Т. IX. № 5. С. 29-35.
- 22. Лихванцев В.В., Мироненко А.В., ГребенчиковО.А.,. Шапошников А.А, Борисов К.Ю. Ингаляционная индукция в анестезию: специальные показания или рутинная процедура? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013.— № 9. С. 54-59
- 23. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Изучение клинической значимости эффекта анестетического прекондиционирования (открытая база данных) Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 11. № 4. С. 73-75.
- 24. Гребенчиков О.А., Аврущенко М.Ш., Борисов К.Ю., Ильин Ю.В., Лихванцев В.В. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. Клиническая патофизиология. 2014. №2. С. 57-65.
- 25. Лихванцев В.В., Ильин Ю.В., Шмелева Е.А., Данилов М.П., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Влияние выбора метода анестезии на возникновение и развитие расстройств сознания в послеоперационном периоде у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 11. № 6. С. 5-14.
- 26. Лихванцев В.В., Мироненко А.В., Габитов М.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А., Михайлов Д.А. Клиническая значимость различий в скорости посленаркозного восстановления после операций, выполненных в условиях

- современных вариантов общей анестезии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 11. № 3. С. 3-9.
- 27. Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Левиков Д.И., Лихванцев В.В., Selivanov D.В. Новые направления в профилактике и лечении острой почечной недостаточности (обзор литературы) Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 11. № 1. С. 043-051.
- 28. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А. Изучение клинической значимости эффекта анестетического прекондиционирования. Общая реаниматология. 2014. Т. Х. № 4. С. 82-85.
- 29. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д., Зоров Д.Б. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. Анестезиология и реаниматология. 2014. № 3. С. 59-67.
- 30. Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Левиков Д.И., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Кардио и нейропротекция ингаляционными анестетиками в кардиохирургии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 3. С. 5-11.
- 31. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Сравнительная эффективность фармакологического прекондиционирования на основе даларгина и лития на модели гентамициновой нефротоксичности. Анестезиология и реаниматология. 2015 №1 Том 60 С. 58 63.
- 32. Valery V.Likhvantsev, Giovanni Landoni, Dmitry I.Levikov, Oleg A.Grebenchikov, Yuri V.Skripkin, and Rostislav A.Cherpakov. Sevoflurane VersusTotal Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Oct;30(5):1221-7
- 33. Гребенчиков О. А., Забелина Т. С., Филипповская Ж. С., Герасименко О. Н., Овезов А. М., Плотников Е. Ю., Лихванцев В. В. Окислительный стресс в кардиохирургии. Вестник анестезиологии и реаниматологии, Том 13, № 4, 2016

- 34. Лихванцев В.В., Гребенчиков О. А., Забелина Т. С., Марченко Д. Н., Убасев Ю. В., Тимошин С.С. Профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии у пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: левосимендан или анестетическая кардиопротекция? (рандомизированное мультицентровое исследование). Вестник анестезиологии и реаниматологии» 2016; 13(3):74-79.
- 35. Лихванцев В.В., Гребенчиков О. А., Черпаков Р. А., Скрипкин Ю. В., Борисов К. Ю. Влияние прекондиционирования десфлураном на содержание фосфорилированной формы гликоген синтетазы_киназы 3β в эксперименте. Общая реаниматология. 2016 №6 том 12 С. 8-16.
- 36. Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Прокошев П.В., Лихванцев В.В. Анестетическое прекондиционирование в кардиохирургии. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (2):14-22.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASA American Sosiety of Anesthesiologists (Американская ассоциация

анестезиологов)

BIS Bispectral Index (биспектральный индекс)

BNP натрийуретический пептид В- типа

CMV Controlled mechanical ventilation (режим механической вентиля-

ции легких)

Et_{anesth} концентрация анестетика на выдохе

EtCO₂ концентрация углекислого газа на выдохе

NT-proBNP неактивная N-терминальная часть полипептидного предше-

ственника натрийуретического пептида В-типа

NYHA New York Heart Association (шкала классификации тяжести

симптомов сердечной недостаточности Нью-Йорской кардиоло-

гической ассоциации)

SpO₂ Сатурация

TOF Train of four (метод мониторинга нейро-мышечной блокады)

АД артериальное давление

АКШ аортокоронарное шунтирование

АПК Анестетическое прекондиционирование

ДСН диастотолическая сердечная недостаточность

ИА ингаляционая анестезия

ИБС ишемическая болезнь сердца

ИИПА ингаляционная индукция и поддержание анестезии

ИК искусственное кровообращение

ИПК ишемическое прекондиционирование

ЛС левосимендан

МАК минимальная альвеолярная концентрация

ПОД послеоперационный делирий

РКИ рандомизированные клинические исследования

СН сердечная недостаточность

ССН систолическая сердечная недостаточность

ТВА тотальная внутривенная анестезия

ФИлж фракция изгнания левого желудочка сердца

ХСН хроническая сердечная недостаточность

ЦВЗ церебро-васулярное заболевание

ЧП-ЭхоКГ чрезпищеводная эхокардиография

ЧСС частота сердечных сокращений

ЭКГ электрокардиограмма