

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
"Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского"

На правах рукописи

Гребенчиков Олег Александрович

**АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ СЕВОФЛУРАНОМ В
НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.20 — анестезиология и реаниматология

диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук
профессор Лихванцев В.В.

Москва-2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
Цель исследования	13
Задачи исследования	13
Научная новизна	14
Практическая значимость	15
Внедрение результатов работы	16
Апробация работы и публикации	17
Структура и объем диссертации	18
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Анестетическая кардиопротекция	19
Ишемическая кардиопротекция	20
Ишемическое preconditioning	20
Молекулярные механизмы кардиопротекции	22
Инициация анестетического preconditioning: роль активных форм кислорода (АФК)	24
Каскадный механизм усиления сигнала: конечные точки реализации эффекта анестетической кардиопротекции	26
Ключевая роль гликогенсинтазы-киназы-3бета (ГСК-3в) в механизме реализации кардиопротекции	30
Результаты экспериментальных исследований	32
Результаты клинических исследований	34

Факторы, препятствующие реализации феномена анестетической кардиопротекции в клинике	38
1.1 Анестетическая кардиопротекция в некардиальной хирургии	41
1.1.1 Больные с высоким кардиальным риском в некардиальной хирургии ..	44
1.1.2 NTproBNP и Тропонин Т	46
Тропонин Т	48
1.1.3 ИИПА у больных с ИБС	50
1.2 Анестетическая нейропротекция	52
1.2.1 Экспериментальные данные нейропротекторных свойств ингаляционных анестетиков	53
Анестетическое preconditioning ЦНС	54
Анестетическое postconditioning ЦНС	55
1.2.2 Клинические исследования анестетической нейропротекции	55
1.2.3 Экспериментальные данные нейротоксичности ингаляционных анестетиков	56
1.2.4 Клинические исследования нейротоксичности ингаляционных анестетиков	58
1.2.5 Больные с высоким риском церебральных осложнений в некардиальной хирургии	60
Послеоперационный делирий	63
1.2.6 Церебральная оксиметрия	66
1.3 Севофлуран и воспаление	68
1.4 Заключение литературного обзора	74

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	76
2.1 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	76
2.1.1 Влияние севофлурана на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс и тяжесть постреанимационных изменений нейрональных популяций у животных, перенесших системную остановку кровообращения	76
Исследование фермента ГСК-3-бета методом иммуноблотинга	79
Вестерн-блоттинг	79
2.1.2 Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения.....	81
2.1.3 Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенкиназы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс.....	84
2.1.4 Влияние различных концентраций севофлурана на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс	86
2.1.5 Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в миокарде крыс, перенесших системную остановку кровообращения.....	87
2.2 КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	92
2.2.1 Анализ периоперационного периода у пациентов общехирургического профиля при сравнении ТВА vs ИИПА (пилотное исследование)	92

2.2.2 Анализ периоперационного периода у пациентов высокого кардиального риска в некардиальной хирургии при сравнении ТВА vs ИИПА	100
2.2.3 Анализ периоперационного периода у пациентов с высоким риском церебральных осложнений в некардиальной хирургии при сравнении ТВА vs. ИИПА.....	106
СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	112
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	114
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	114
3.1.1 Влияние севофлурана на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс и тяжесть постреанимационных изменений нейрональных популяций у животных, перенесших системную остановку кровообращения.....	114
3.1.2 Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения.....	123
3.1.3 Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс.....	127
3.1.4 Влияние различных концентраций севофлурана на активность киназы гликогенсинтазы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс	131
3.1.5 Влияние севофлурана и пропофола на активность киназы гликогенсинтазы тип 3β (ГСК-3) в миокарде крыс у животных, перенесших системную остановку кровообращения	134

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ СРАВНЕНИИ ТВА VS ИИПА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	138
3.2.1. Сравнительная характеристика изменений изучаемых показателей гемодинамики, инотропно-вазопрессорной поддержки в группах исследования.....	138
3.2.2 Изменения гемодинамики во время индукции анестезии	139
3.2.3 Изменения гемодинамики в интраоперационном периоде	141
3.2.4 Маркеры повреждения миокарда, динамика сегмента ST при суточном мониторинговании, и частота развития неблагоприятных событий	144
3.2.5 Серьезные неблагоприятные события и летальность	150
3.3 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СРАВНЕНИИ ТВА VS ИИПА.....	153
3.3.1 Сравнительная характеристика изменений изучаемых показателей гемодинамики, содержания NT-proBNP и тропонина Т в сравниваемых группах	154
3.3.2 Ишемия миокарда, маркеры повреждения миокарда, инотропная поддержка, и частота развития неблагоприятных событий	159
3.3.3 Серьезные неблагоприятные события и летальность	163

3.3.4 Предикторы годовой летальности.....	165
3.4 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СРАВНЕНИИ ТВА VS ИИПА.....	169
3.4.1 Стратификация по наличию инцидентов интраоперационной гипотонии на 20% от исходных показателей и длительностью более 5 минут	172
3.4.2 Стратификация по наличию инцидентов интраоперационной церебральной десатурации на 20% от исходных показателей	173
3.4.3 Анализ связи ПОД с церебральной гипоксемией.....	175
3.4.4 Анализ связи ПОД с уровнем белка S100b, измеренном через 24 часа после операции	178
3.5 Клиническая значимость целенаправленной анестетической кардиопротекции и нейропротекции у пожилых пациентов и пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии.	184
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	184
ВЫВОДЫ.....	199
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	201
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	203
Список литературы	205

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 [23]. Установлено, что частота таких осложнений может превышать 10%, не только являясь причиной госпитальной летальности, но и приводя к постгоспитальной инвалидизации больных, повышению риска отдаленной летальности [91; 24; 36]. Нефатальные повреждения миокарда могут послужить пусковым звеном апоптоза, фиброза и ремоделирования сердца, определяющего морфологический субстрат хронической недостаточности кровообращения, а повреждения центральной нервной системы определяют не развития делирия, послеоперационной когнитивной дисфункции, но и деменции, нарушая социальную реабилитацию больных [65,147].

В настоящее время анализируемая проблема приняла огромную социально-медицинскую 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% [34]. В развитых странах к 2020 г. количество пожилых людей увеличится на 50% [179]. При этом есть данные, что необходимость в хирургическом лечении пожилых возникает в 4 раза чаще, чем в среднем по популяции [14,15,204]. Происходит значимое ускорение темпа роста количества операций, выполняемых больным старшего возраста. В ближайшие 20 лет старение населения станет основным фактором, влияющим на особенности периоперационной анестезиолого-реаниматологической тактики [147].

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 [98]. Результаты современных научных работ, которые 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% [210]. Тридцатидневная летальность после операций в хирургических стационарах Соединенных Штатов в 2006 году составила 1,32% [243]. Это соответствует 189 690 смертельным исходам на 14,3 миллиона хирургических операций выполненных в этом году в стационарах США. За тот же год, только 2 категории заболеваний — сердечно-сосудистые ($n = 631,636$) и онкологические ($n = 559,888$), вызвали больше смертей в общей популяции населения. Цереброваскулярные заболевания — третья наиболее распространенная причина смерти, — 137 119 смертельных исходов. Таким образом, авторы делают вывод, что летальность после выполненных хирургических операций выше, чем от инсульта в США и занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Независимо от достижений в области реаниматологии, острая органная (или полиорганная) недостаточность является ведущей причиной смерти после хирургических операций.[173,183].

Наша специальность располагает значительными возможностями для улучшения исходов оперативного лечения. Анестезиологи могут предупредить и целенаправленно корригировать развившиеся ишемически-реперфузионные повреждения и, возможно, развитие СВР. 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. [255]

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 [32]. Так часто бывает: не успели сделать анестезию, хотя бы, безвредной, как тут же захотели, чтобы она ещё и обладала лечебными свойствами. Гипотермия, фармакологическая кардиopleгия – 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) [201] для описания феномена повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов. Не так часто удастся разработать новый метод лечения или профилактики на основе вскрытых эндогенных механизмов защиты органов и тканей. Но именно так случилось с ишемическим прекондиционированием: в опытах Murry (1986) короткие, повторяющиеся эпизоды ишемии/реперфузии уменьшали зону инфаркта в зоне кровоснабжения окклюзируемой коронарной артерии. 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 [68]. 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 [28,38]. В разное время было показано, что «прекондиционирующим» эффектом обладают, в той или иной степени, все галогенсодержащие анестетики (галотан, изофлуран, десфлуран) [268].

На сегодняшний день есть основания полагать, что фармакологические препараты «непрямого» действия (а именно к этой

группе относят все галогенсодержащие анестетики) вызывают пороговое увеличение активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, которые, выступая в роли сигнальных молекул, запускают каскад последовательных реакций, приводящих к «блокированию» некоторых митохондриальных каналов и, прежде всего, т.н. «неспецифической гигантской митохондриальной поры» [81,130]. Это очень тонкий механизм внутриклеточной регуляции, весьма характерный для биологических объектов, когда одна и та же молекула, в данном случае АФК, в малых концентрациях является сигнальным, а в высоких — повреждающим агентом.

Механизм ишемического повреждения/противоишемической защиты, по-видимому, универсален, в том смысле, что не зависит от органа и ткани, подвергнутой изучению. В эксперименте накоплено достаточное количество данных об эффективности анестетического preconditionирования для защиты кардиомиоцитов (миокарда), нейронов (ЦНС), гепатоцитов (печени) и т.д. [189]. 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.

Однако, 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 не достаточно 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

Цель работы — 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 содержание ключевого фермента митохондриальной поры GSK-3 β в мозге и миокарде лабораторных животных в остром эксперименте на модели тотальной ишемии.

2. Изучить влияние севофлурана на поведенческие реакции и неврологический дефицит у крыс в остром эксперименте на модели тотальной ишемии.

3. Изучить защитный эффект севофлурана на основании гистологического исследования мозга лабораторных крыс 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), частоту развития осложнений и летальность в крови больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в некардиальной хирургии сравнить их периоперационную динамику 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 церебро-васкулярными 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 preconditionирования и максимально снижающая риск блокирования его защитных эффектов. Реализация кардио- и нейропротекторных эффектов севофлурана позволила уменьшить частоту и выраженность осложнений в периоперационном периоде у пациентов с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений. Впервые проведено исследование периоперационной динамики NT-proBNP и тропонина Т при некардиальных операциях в зависимости от выбранного метода анестезии и изучена способность севофлурана влиять на стресс-индуцированный ответ изучаемых маркеров.

Впервые показано, что тест на белок S100b может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия. Впервые изучено влияние интраоперационной десатурации головного мозга на частоту развития ПД и реализованы, обнаруженные в эксперименте, защитные свойства севофлурана у пациентов с сопутствующими ЦВЗ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработана методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана, предполагающая реализацию феномена анестетического preconditionирования, и максимально снижающая риск блокирования реализации этого феномена при некардиальных операциях 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 сопутствующими ЦВЗ, основными положениями которых являются: выбор метода ингаляционной индукции поддержания анестезии на основе севофлурана и необходимость мониторинга церебральной оксиметрии и недопущение снижения SrO_2 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.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты работы внедрены и применяются в повседневной практике в отделении анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделении анестезиологии №1 ГКБ 81 им. В.В. Вересаева ДЗ г. Москвы, отделении анестезиологии-реанимации №4 ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ г. Москвы, отделении анестезиологии-реанимации ГБУЗ МО Мытищинская ГКБ, отделении анестезиологии ГКВГ 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); XX 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);

Апробация диссертационной работы состоялась 19.06.2017 на заседании Ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 6.

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, из которых: статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ – 36; методических рекомендаций – 3.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

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

Литературный указатель содержит 290 литературный источник, из которых 44 отечественных и 246 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анестетическая кардиопротекция

«Органопротекция ингаляционными анестетиками», «анестетическая органопротекция», «анестетическое прекондиционирование и посткондиционирование» — близкие понятия, которые используют для определения одного из побочных эффектов анестезии галогенсодержащими анестетиками — феномена повышения резистентности клеток различных органов к гипоксии. «Анестетическая кардиопротекция» — частный случай органопротекции, вызываемой ингаляционными анестетиками (ИА). Из пяти представителей семейства галогенсодержащих ИА в настоящее время активно используются изофлуран, севофлуран и десфлуран.

Прежде чем перейти к описанию феномена анестетической кардиопротекции, необходимо обратить внимание на следующие обстоятельства:

1. Анестетическая кардиопротекция только инициируется ИА, дальнейшие пути реализации обсуждаемого феномена полностью идентичны для ишемического и анестетического пре- и посткондиционирования, — именно поэтому в данной главе невозможно обойтись без описания процесса ишемической органопротекции.
2. Изофлуран, севофлуран и десфлуран — самые популярные препараты в современной анестезиологии.
3. Анестетическая кардиопротекция — важный, но побочный эффект ИА, именно поэтому, правила проведения последней определяются общими требованиями к анестезиологическому пособию.

Ишемическая кардиопротекция

Одним из способов повышения резистентности органов к гипоксии является воздействие на систему регуляции клеточного метаболизма путем периодического создания условий умеренного дефицита кислорода. В эксперименте давно доказан «тренирующий» эффект кратковременной гипоксии, адаптирующей организм животного к условиям недостатка кислорода [18,35]. В механизме этой адаптации важную роль играют как реакции на уровне организма (гипервентиляция, активизация деятельности сердца, усиление эритропоэза и др.), так и модификация клеточного метаболизма (активизация гликолиза, повышение способности утилизировать кислород при его низком содержании, увеличение мощности антиоксидантной системы клеточной защиты и др.) [4]. В результате, гипоксическая тренировка приводит к лучшей переносимости клетками дефицита кислорода в ходе ишемии и в начальных периодах реперфузии [18].

Ишемическое preconditionирование

«Preconditionирование» — термин, используемый для описания феномена повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов. Изначально эффект preconditionирования был описан для миокарда, поэтому основная масса исследований его механизмов проведена на кардиомиоцитах. В настоящее время доказано, что короткие периоды ишемии защищают сердце от повреждения в период последующей длительной гипоксии. Этот феномен и был назван «ишемическим preconditionированием» (ИПК) [201]. ИПК впервые было описано Murgu с соавт. в 1986 г. [202]. В своих изящных опытах авторы показали, что четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии (данный прием получил название

«тренировочной» ишемии, или «прекондиционирование») перед длительной (40 мин) окклюзией сосуда на 70—80% уменьшали зону инфаркта в зависимой области у экспериментальных животных. Защитный эффект короткого эпизода ишемии проявляется через 5 мин реперфузии и сохраняется в течение 1—2 ч после тренировочного ишемического стимула. Если период времени между короткой ишемией, стимулирующей феномен ИПК, и эпизодом продолжительной ишемии увеличивается до 2—3 ч, эффект ишемического preconditionирования исчезает [202]. Если увеличить время между тренировкой и началом продолжительной ишемии до 24 ч, наблюдается возвращение феномена защиты, выражающегося в уменьшение зоны инфаркта, но с более низкой эффективностью, нежели сразу после проведения ишемического preconditionирования [149]. Этот феномен позднего ИПК называли «вторым окном» антиишемической защиты. Соответственно, раннюю фазу защиты считают «классическим» или «ранним ИПК». Чтобы запустить защитные сигнальные пути ИПК, требуется использовать минимальное, пороговое время ишемии (около 5 мин) до начала реперфузии. При сохранении остаточного кровотока в миокарде, эффективность ИПК снижается вплоть до исчезновения.

Посткондиционирование — защита от реперфузии. После транзиторного снижения или прекращения кровотока последующее нарушение органной функции может быть обусловлено не только ишемическим повреждением, но и повреждением при реперфузии. Восстановление кровотока индуцирует целую серию событий, вызывающих дополнительное повреждение. Задача анестезиолога, по возможности, снизить или предотвратить метаболические, функциональные и структурные изменения, происходящие после восстановления коронарной перфузии, при помощи модификации условий реперфузии. Реализация феномена ишемического посткондиционирования была описана в 2003 г. Zhao Z. на экспериментальной модели окклюзии коронарной артерии собак, когда после часовой ишемии во время последующей 3-часовой реперфузии

коронарный кровоток трижды прерывался на 30 с. Оказалось, что применение этого протокола уменьшало зону инфаркта на 60-70%, что сопоставимо с эффектами ишемического прекондиционирования [285]. Последующие исследования показали, что размер инфаркта миокарда сокращается от 20 до 80% у всех видов животных [215].

Молекулярные механизмы кардиопротекции

В настоящее время общепризнано, что ИПК опосредуется через связанные с G-белками рецепторы в сарколемме: аденозиновые, пуриновые, рецепторы эндотелина, ацетилхолина, ангиотензина 2, брадикинина, α 1- и β -адренергические и δ 1- опиоидные рецепторы, которые в свою очередь связаны со сложной сетью киназ [180], среди которых важнейшими считаются изоформы протеинкиназы-C (ПК-C) [52,84]. Активация специфических рецепторов повышает активность НАД(Ф)Н-оксидазы, фосфолипазы C, выработку АФК, приводит к увеличению содержания Ca^{2+} в цитозоле. Внутриклеточная передача сигнала происходит посредством фосфорилирования белков при непосредственном участии активированных митогеном протеин киназ (МАР-киназ, МАРК). Фосфорилирование последних вызывает активацию факторов транскрипции, что приводит к экспрессии различных генов и синтезу белков, ответственных за защиту клетки. Под воздействием тренирующих ишемических эпизодов происходит транслокация ПК-C к внутриклеточным мембранам, чтобы обеспечить ее быструю активацию в первые моменты последующей продленной ишемии [140]. Тем не менее, блокада ПК-C не всегда препятствует развитию прекондиционирования, что говорит о наличии параллельного пути реализации феномена [222].

K^+ -АТФ-зависимые каналы митохондрий и сарколеммы

K^+ -АТФ-каналы играют центральную роль в ишемическом и анестетическом прекондиционировании. K^+ -АТФ-канал это гетеромультимерный комплекс, состоящий из внутреннего выпрямляющего

K⁺ (Квв) канала и рецептора сульфонилмочевины Фармакологически различные K⁺-АТФ-каналы были обнаружены в мембранах сарколеммы и митохондрий сердца. Первоначально предполагалось, что открытие K⁺-АТФ-каналов сарколеммы защищает ишемизированный миокард, укорачивая длительность потенциала действия и предотвращая внутриклеточную перегрузку Ca²⁺. Однако, последующие исследования, проведенные после открытия митохондриальных K⁺-АТФ-каналов, показали, что полезное влияние открытия K⁺-АТФ-каналов появляется независимо от длительности потенциала действия. Тем не менее, ишемическое прекондиционирование не наблюдалось в отсутствие Квв-каналов сарколеммы у трансгенных мышей [211]. Эти данные указывают, что защита от ишемического повреждения требует вклад K⁺-АТФ-каналов сарколеммы. С другой стороны, митохондриальные K⁺-АТФ-каналы представляются на сегодняшний день первичными медиаторами ишемического прекондиционирования.

Сохранение биоэнергетической функции митохондрий жизненно важно для защиты клетки от ишемии миокарда. Агонисты митохондриальных K⁺-АТФ-каналов поддерживают обмен Ca²⁺ и препятствуют перегрузке митохондрии ионами Ca²⁺ [199]. Эти влияния усиливают выживаемость миоцитов, предотвращая некроз или апоптоз ткани. В отличие от хорошо известных: генерализованной деструкции клеток и выраженного воспалительного ответа при некрозе, строго регулируемый, АТФ-зависимый феномен апоптоза характеризуется селективным лизированием ДНК, связанным с образованием апоптотических телец, появлением конденсированного хроматина, отсутствием воспаления и сохранением структуры мембраны клетки [112].

Открытие митохондриальных K⁺-АТФ-каналов деполяризовало внутреннюю мембрану митохондрий и вызывало преходящее набухание митохондриального матрикса из-за сдвига в ионном балансе [76]. Открытие митохондриальных K⁺-АТФ-каналов изначально снижает продукцию АТФ в

результате деполяризации мембраны, но впоследствии стимулирует компенсаторное увеличение дыхания, которое оптимизирует окислительное фосфорилирование, частично путем регуляции энергозависимого объема матрикса. Приток калия в митохондрию появляется как следствие баланса между притоком K^+ через митохондриальные K^+ -АТФ-каналы и оттоком K^+ , созданным митохондриальным K^+ - H^+ -антипортером. Агонист митохондриальных K^+ -АТФ-каналов диазоксид повышал приток K^+ и вызывал подщелачивание матрикса изолированного миокарда желудочка крысы. Эти влияния отменялись 5-гидроксидеканоатом (5-ГД) и АТФ [264]. Таким образом, умеренное нарушение митохондриального гомеостаза открытием митохондриальных K^+ -АТФ-каналов может способствовать возникновению толерантности миокарда к ишемии, изменяя энергетические системы для уменьшения перегрузки Ca^{2+} , предотвращению активации некротического и апоптотического путей или ослаблению окислительного стресса. Увеличение внутримитохондриального объема активирует процессы дыхания и приводит к выработке сигнальных АФК [130].

Инициация анестетического preconditionирования: роль активных форм кислорода (АФК)

Реперфузия ишемизированного миокарда связана с высвобождением больших количеств АФК, которые нарушают внутриклеточный обмен Ca^{2+} , вызывают перекисное окисление липидов, повреждают клеточные мембраны, угнетают сократимость и вызывают обратимое и необратимое повреждение ткани [64]. Было показано, что изофлуран и ИА предыдущего поколения, ослабляют токсический эффект свободных кислородных радикалов на динамику давления в левом желудочке изолированного сердца. Изофлуран уменьшал выработку гидроксильных радикалов в ишемизированных сердцах крыс, а галотан обладал сходным эффектом у собак. Защитные эффекты севофлурана были связаны с уменьшением образования нитротирозина, косвенного маркера активных форм кислорода

и азота [267]. Эти результаты подтверждают тот факт, что ИА могут снижать выработку избыточных количеств АФК после окклюзии коронарной артерии и реперфузии.

В отличие от этих данных, указывающих на патологическую роль больших количеств АФК, разнообразные прекодиционирующие стимулы, включая кратковременную ишемию, применение агонистов митохондриальных K^+ -АТФ-каналов, агонистов дельта-опиоидных рецепторов и ингаляционных анестетиков, стимулируют выработку сигнальных количеств АФК, которые иницируют нисходящие протеинкиназные сигнальные пути и вызывают защиту от последующего ишемического повреждения [131].

Предварительная обработка низкими концентрациями АФК имитировала благоприятные эффекты ишемического прекодиционирования. Поглотители (скавенджеры) свободных радикалов, используемые до или во время ишемии, ослабляют кардиопротекцию [253]. Эти результаты позволяют предположить, что прекодиционирование опосредуется небольшими, сигнальными, количествами АФК, высвобождаемыми во время прекодиционирующих стимулов. Скавенджеры супероксид аниона и ингибиторы синтазы оксида азота (NOS) отменяли благоприятные действия севофлурана в отношении ишемического повреждения. Эти результаты показывают, что супероксид анион может выступать в качестве триггера анестетического прекодиционирования и так же позволяют предположить, что оксид азота может поглощать супероксид-анион при реперфузии, уменьшая повреждение. Скавенджеры АФК ослабляют вызываемое севофлураном уменьшение размера инфаркта миокарда у кроликов и угнетают благотворные эффекты открытия митохондриальных K^+ -АТФ-каналов. С помощью специальных методик показано, что изофлуран напрямую повышает образование супероксид аниона *in vivo*, независимо от ишемии и реперфузии [252]. Таким образом, ИА способны вызывать образование небольших количеств супероксид

аниона, которые вызывают защитные эффекты во время последующей ишемии. Крайне важно отметить, что серия кратковременных ишемических стимулов или воздействия ингаляционных анестетиков вызывают образование небольших количеств АФК, которое имеет не повреждающий, а «сигнальный» характер [267, 44]. Важнейшая роль этих молекул в каскаде реакций прекондиционирования подтверждается многочисленными исследованиями, в которых ИПК не формировало защиты при предварительном применении скавенджеров АФК (каталаза, супероксид дисмутаза) [73].

В интактных клетках во время реперфузии АФК вырабатывается в токсических количествах, способствуя открытию неспецифической митохондриальной поры и немедленному рассеиванию потенциала митохондриальной мембраны, что приводит к драматическим последствиям для митохондрии [113]. В современной литературе описан феномен «АФК-индуцированного выброса АФК» (в оригинале «ROS-induced ROS release», RIRR), при котором чрезмерное повышение уровня «сигнальных» АФК приводит к лавинообразному выбросу их из митохондрии и рассеиванию потенциала внутренней мембраны митохондрий. Деполяризация захватывает большую часть митохондрий одной клетки, и может распространяться на соседние кардиомиоциты, вызывая нарушения возбудимости всего сердца, способствуя развитию опасных аритмий [288].

Каскадный механизм усиления сигнала: конечные точки реализации эффекта анестетической кардиопротекции

Ядерный транскрипционный фактор (НФ-кБ) , активируемый АФК во время ишемии-реперфузии, вызывает воспалительный ответ, сопутствующий окислительному стрессу. В нормальных условиях регуляторный белок ИкБ- α поддерживает НФ-кБ в его неактивной форме, но активация ИкБ- α АФК или воспалительными цитокинами во время ишемии, отменяет пассивное угнетение НФ-кБ. Диссоциированный НФ-кБ

транслоцируется к ядру, связывается с промоторными областями гена и запускает транскрипцию белков, ответственных за провоспалительный каскад [276]. Ишемическое preconditionирование снижает активность НФ-κБ и ослабляет выработку воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, способствуя таким образом уменьшению некроза миокарда [275,78]. Важно отметить, что preconditionирование севофлураном так же ослабляло активацию НФ-κБ и снижало НФ-κБ-зависимую экспрессию воспалительных генов в изолированных сердцах крыс. Эти данные позволяют предположить, что угнетение НФ-κБ так же опосредует анестетическое preconditionирование. Роль АФК в этом процесс в настоящее время активно изучается [157].

Ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (целоксиб), но не ЦОГ-1 (аспирин) или ЦОГ-3 (ацетаминофен), блокировал вызванную изофлураном кардиопротекцию у кроликов. Селективная модуляция метаболизма арахидоновой кислоты ингаляционными анестетиками может представлять другой потенциальный источник АФК во время анестетического preconditionирования [248]. Таким образом, по крайней мере три источника свободных радикалов кислорода и азота (электрон-транспортная цепь митохондрий, синтаза оксида азота и ЦОГ-2) были определены ответственными за анестетическое preconditionирование на сегодняшний день, но вовлечены ли другие ферменты (например, никотинамид-аденин-динуклеотид оксидаза, липоксигеназа, ксантиноксидаза, цитохром P450), способные вырабатывать АФК, в молекулярные механизмы анестетического preconditionирования, остается неизвестным.

В 1979 г. D.R. Hunter и R.A. Haworth [123] наблюдали феномен чрезмерной проницаемости митохондриальной мембраны при повышенном содержании Ca^{2+} в матриксе и впервые высказали предположение о существовании mPTP (в англоязычной литературе mitochondrial permeability transition pore — mPTP). Вместе с падением потенциала внутренней мембраны в митохондриях происходят более глубокие процессы, связанные

с изменением проницаемости мембран и выходом из межмембранного пространства различных, в том числе, апоптогенных, факторов. Именно нарушение барьерной функции митохондриальных мембран является ключевым звеном в развитии апоптоза. Этот процесс связан с образованием в митохондриальных мембранах мегаканалов, так называемых неспецифических пор проницаемости (mPTP), открытие которых приводит к драматическим последствиям для митохондрии и всей клетки. Комплекс поры имеет весьма сложное строение и систему регуляции, это обусловлено тем, что изменение проницаемости митохондриальных мембран представляет одно из центральных координационных явлений апоптоза. За последние десятилетия исследований была принята единая модель mPTP, по которой пора состоит из трех основных элементов: потенциал-зависимого анионного канала (ПЗАК) на наружной мембране митохондрий, циклофилина Д (Цик-Д) в митохондриальном матриксе и аденин-нуклеотид-транслоказы (АНТ) на внутренней мембране [81]. Важно подчеркнуть, что mPTP остается в закрытом состоянии во время сублетальной ишемии [113]. Сквозь открытую пору в митохондрию поступает вода и растворенные в ней вещества, вызывая набухание матрикса и разрыв наружной мембраны. Из межмембранного пространства высвобождается цитохром С и запускает процесс апоптоза [148]. Цитохром С, выйдя в цитоплазму, связывается с белком араf1, прокаспазой 9 и АТФ и инициирует каскад протеолитических ферментов семейства каспаз [118]. Араf-1 считается каркасным белком, основная функция которого состоит в сближении остальных компонентов и формировании инициирующего комплекса. Инициация каскада происходит за счет того, что специальный домен араf-1 связывает две молекулы прокаспазы- 9, их активные центры сближаются и активируют друг друга. Каспазы, активируясь в каскаде реакций, накапливаются в клетке и поражают свои многочисленные мишени, в результате происходит конденсация хроматина и деградация ДНК (Рис.1).

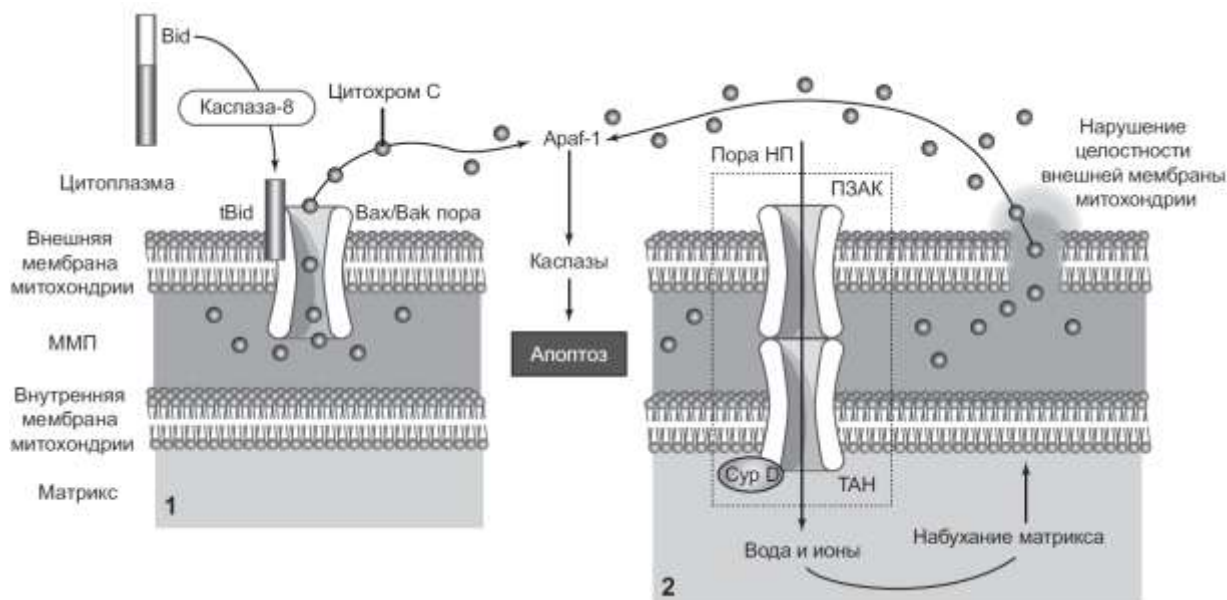


Рисунок 1. Два возможных механизма индукции неспецифической проницаемости во внутренней мембране митохондрий: 1) проапоптотические белки формируют пору во внешней мембране митохондрий; 2) открытие неспецифической митохондриальной поры позволяет воде и ионам проникать в матрикс, вызывая набухание матрикса, что приводит к нарушению целостности внешней мембраны и выходу белков межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму

Другой митохондриальный апоптогенный белок, выходящий в цитоплазму, назван AIF (Apoptosis Inducing Factor). Он обеспечивает другой путь апоптоза и, как показано, может сам по себе вызывать конденсацию хроматина, фрагментацию ДНК и падение электрического потенциала (ψ) в митохондриях. Выявлена локализация гена AIF, проведено клонирование и произведен подробный функциональный анализ этого белка [249]. Известно, что при добавлении AIF к изолированным ядрам он вызывает быструю (в течение 1 мин) конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК. При действии на изолированные митохондрии AIF заставляет их высвобождать в раствор цитохром С и каспазу-9. Эти свойства AIF позволяют предположить наличие в живой клетке *in vivo* петли положительной обратной связи, в результате которой происходит амплификация сигнала и очень быстрое его распространение. Показано, что выход цитохрома С и AIF из одной митохондрии происходит за 1 минуту, а из всех митохондрий клетки — за 5 минут, причем изменение проницаемости митохондрий после подачи апоптотического сигнала носит взрывной характер. После выхода AIF в цитоплазму он начинает активно

транспортироваться в ядро, для чего в его аминокислотной последовательности существуют специальные сигналы ядерной локализации (в англоязычной литературе NLS-nuclear localisation signal) [172].

Таким образом, можно сделать вывод о существовании двух независимых путей, связывающих митохондрию с ядерным апоптозом: AIF— действующий на ядро самостоятельно, и цитохром C— действующий через каспазный каскад.

Ключевая роль гликогенсинтазы-киназы-3бета (ГСК-3 β) в механизме реализации кардиопротекции

В 2009 г. были систематизированы все, имеющиеся на тот момент, знания относительно mPTP, ее связи с ферментом ГСК-3 β и участии обеих в каскаде феномена preconditionирования [132]. Активность ГСК-3 сопряжена с различными клеточными процессами, такими как регуляция факторов транскрипции, ядерного фактора NF- κ B, эмбриогенеза, апоптоза и выживания клеток, клеточной миграции и других [145]. Ее так же связывают с множеством заболеваний у человека, среди которых выделяют нейродегенеративные и психические заболевания, инсульт, диабет, паренхиматозные заболевания почек и рак. В отличие от многих других киназ, ГСК-3 очень активна и оказывает угнетающее влияние на элементы своего нисходящего пути. В ответ на preconditionирующие сигналы происходит ее фосфорилирование и инактивация. В клетках млекопитающих выделены две изоформы фермента – α и β , которые различаются между собой по функции, но важную роль в кардиопротекции играет ГСК-3 β [181]. Как продемонстрировано коллективом во главе с Н. Tong [257], ИПК вызывает фосфорилирование Ser9 (аминотерминального домена ГСК-3 β) и, тем самым, угнетает активность ГСК-3 β . Впоследствии

был накоплен внушительный объем знаний о необходимости фосфорилирования ГСК-3 β для реализации феномена ИПК [209] и посткондиционирования [108].

На сегодняшний день общепринято понимание ГСК-3 β , как критического медиатора ишемического, фармакологического прекондиционирования и посткондиционирования (рис.2). В поддержку этого служит формирование кардиопротекции при введении агонистов K⁺-АТФ-каналов митохондрий, агонистов дельта-опиоидных рецепторов, эритропоэтина, силденафила (ингибитора фосфодиэстеразы-5), изофлурана, брадикинина, агонистов рецепторов аденозина A1 и A2 через фосфорилирование ГСК-3 β . [106].

Важная роль этого фермента в каскаде формирования защиты клетки показаны в исследованиях на трансгенных мышах, у которых ГСК-3 β не чувствительна к сигнальным воздействиям. В таких условиях ишемическое и фармакологическое прекондиционирование, а также фармакологическое посткондиционирование не повышают устойчивость клетки. Этот факт доказывает ключевую роль комплекса mPTP, как конечного эффектора, в реализации феномена прекондиционирования [265].

Предположительные механизмы передачи протекторного сигнала при ишемическом, фармакологическом прекондиционировании и ишемическом посткондиционировании общепризнанны. Вместе с тем, знания об изучаемом феномене – повышения толерантности клетки к ишемии – постоянно пополняются новыми данными, ставящими под сомнение устоявшиеся понятия. Вполне вероятно, что уже в ближайшее время научному миру будет представлена новая модель формирования кардиопротекции.

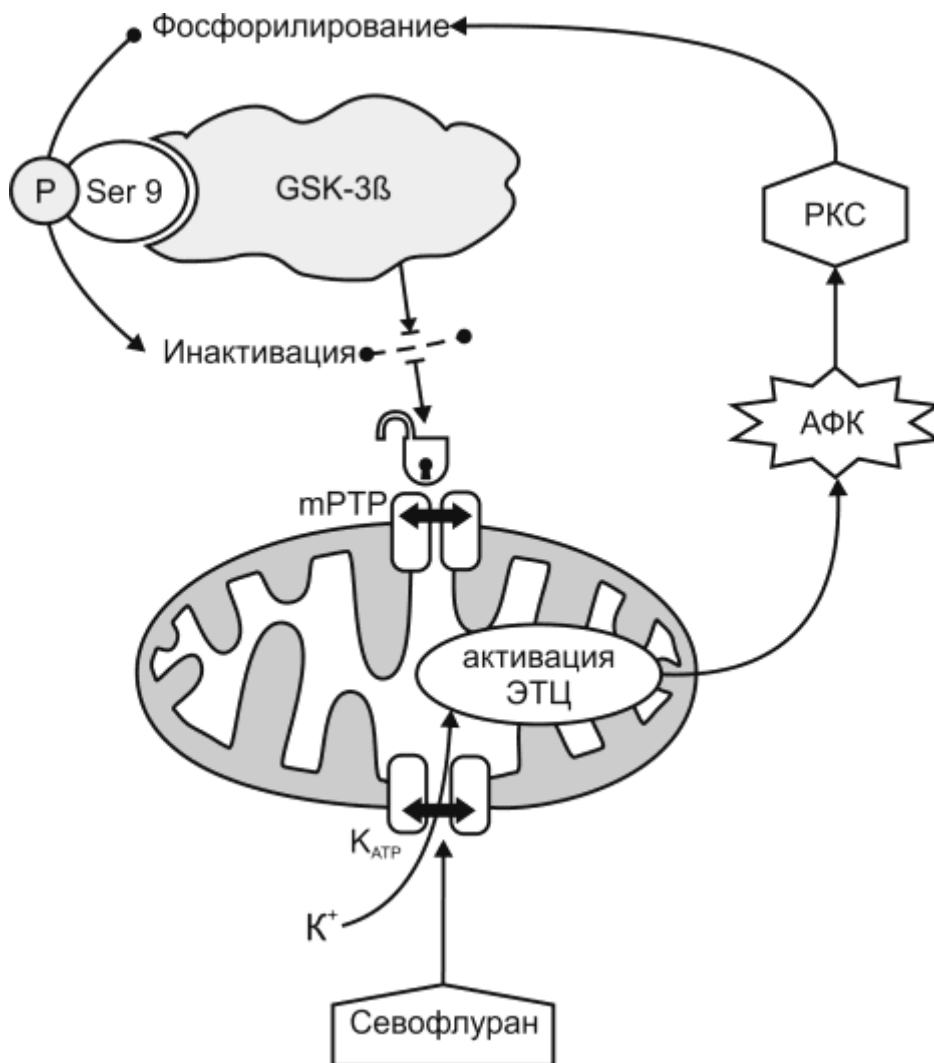


Рисунок 2. Молекулярные механизмы АПК севофлураном.

Примечание: ЭТЦ – электронная транспортная цепь митохондрий; mPTP – неспецифическая митохондриальная пора; АФК – активные формы кислорода; РКС – протеинкиназа C; Ser 9 – аминокислота серин в положении 9 полипептидной цепи, P – фосфорная кислота.

Результаты экспериментальных исследований

Снижение потребности миокарда в кислороде и увеличение его доставки эффективно защищают миокарда от ишемии при операциях на сердце. ИА обладают способностью благоприятно влиять на кислородный баланс миокарда, но этим не исчерпывается их способность защищать миокард от ишемии [265]. Речь о специфическом воздействии галогенизированных ИА, повышающем устойчивость сердца к ишемии, ведется с 1996 г., когда этот эффект был обнаружен на примере галотана

[239]. Позднее, сходные свойства выявили у других ИА, а механизмы, лежащие в основе, оказались во многом общими с ИПК [86].

В 1997 г. три исследовательских группы сообщили о том, что назначение галотана или изофлурана до продленной окклюзии коронарной артерии и реперфузии уменьшают размер инфаркта миокарда *in vivo*. Благоприятный эффект сохранялся, несмотря на прекращение введения ИА до окклюзии коронарной артерии. Эта краткосрочная фаза была сходна с той, что наблюдалась при ИПК и отменялась предварительным введением глибенкламида. Данный факт позволил определить феномен повышения устойчивости клетки к ишемии вследствие фармакологического preconditionирования ИА, как анестетическое preconditionирование (АПК) [68,77,142].

Последнее оказалось дозозависимым процессом и не было связано с изменениями системной гемодинамики или коронарного коллатерального кровотока. Изофлуран и севофлуран также вызывали дозозависимое сохранение жизнеспособности изолированного миоцита желудочка во время ишемии *in vitro* [251]. Изофлуран формировал кардиопротекцию, когда введение ИА прекращали за 15 и 30 мин до продленной окклюзии коронарной артерии и реперфузии у кроликов и собак. Напротив, севофлуран не уменьшал степень инфаркта миокарда, если ИА прекращали вводить за 30 мин до начала продленной ишемии. Эти данные указывают, что период памяти анестетического preconditionирования различается между анестетиками в зависимости от вида и фармакокинетики [198]. Двойное, в отличие от одиночного, воздействие севофлураном улучшало анестетическое preconditionирование сердец морских свинок.

Кардиопротекция вследствие анестетического preconditionирования наблюдается при длительности ишемии от 25 до 40 мин в перфузируемых изолированных сердцах морских свинок. Механизм, вызываемой севофлураном кардиопротекции, не зависит от типа ишемического стимула (гипоксия или метаболическое угнетение) в изолированной желудочковой

трабекуле крыс. Эти результаты косвенно указывают, что анестетическое прекондиционирование может быть одинаково эффективным в сохранении целостности миокарда во время ишемии миокарда, как при уменьшении доставки кислорода, так и при увеличении его потребления. Возраст и увеличенный размер сердца ослабляют эффективность прекондиционирования севофлураном у крыс и морских свинок [198].

Результаты клинических исследований

Первый клинический протокол анестетического прекондиционирования был опубликован в 1999 г. Belhomme и соавт. [57]. В исследуемой группе (10 больных) 2,5 минимальных альвеолярных концентрации (МАК) изофлурана в течении 5 мин подавались в оксигенатор с последующим 10-минутным перерывом перед пережатием аорты. Контрольная группа (10 больных) изофлуран не получала. Исследовались сывороточные маркеры повреждения миокарда (креатинкиназа-МВ, тропонин I) и тканевой маркер активации протеинкиназы C (экто-5-нуклеотидаза). В биопсийных образцах из ушка предсердия в исследуемой группе выявили лишь тенденцию к снижению креатинкиназы-МВ и тропонина I и значительное повышение экто-5-нуклеотидазной активности. Последнее свидетельствует об активации протеинкиназы C и запуске механизмов прекондиционирования.

В исследованиях Tomaï и соавт., проведенных в том же году, не обнаружили отличий миокардиальной функции, уровня тропонина I и креатинкиназы-МВ в группах больных, получавших и не получавших изофлуран [256]. Julier и соавт. (2003) попытались оценить влияние прекондиционирования севофлураном на биохимические маркеры повреждения миокарда и активацию протеинкиназы C [133]. Семьдесят два больных, которым в условиях искусственного кровообращения (ИК) выполняли аортокоронарное шунтирование (АКШ), были разделены на 2 группы: в первой – подавали 2 МАК севофлурана в первые 10 минут ИК, во

второй (контроль) использовали только кислородно-воздушную смесь. В группе севофлурана был отмечен значительно более низкий послеоперационный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В типа (NT-proBNP) по сравнению с группой контроля. При этом отметили транслокацию протеинкиназы С в эпсилон-изоформу, что является ключевым механизмом анестетического preconditionирования. Однако не было найдено межгрупповых отличий в уровне тропонина Т и креатинкиназы-MВ [133].

В дальнейших исследованиях ИА стали использовать на протяжении всего анестезиологического пособия. S. De Hert, который внес существенный вклад в изучение анестетического preconditionирования севофлураном, в 2002 г. опубликовал исследование, в котором было выполнено сравнение эффектов севофлурана и пропофола на функцию миокарда во время и после АКШ [89]. До ИК гемодинамические параметры в группах были одинаковыми; после ИК у больных, получавших ИА, отмечены лучшие значения ударного объёма сердца и dP/dT_{max} . В исследуемой группе была ниже потребность в инотропной поддержке и плазменная концентрация тропонина I. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о том, что кардиопротекторный эффект, отмеченный при использовании ИА, не развивается при использовании пропофола. Полученные результаты были подтверждены в ходе дальнейших исследований в группе пожилых больных высокого риска со снижением сократительной функции миокарда [88]. Кардиопротекторные эффекты ИА при операциях на коронарных артериях подтверждены и другими исследованиями [203].

Важными представляются результаты двух недавних мета-анализов, посвященных кардиопротекции ИА. Yu и соавт. (2006) составили систематический обзор исследований, оценивающих эффект ИА на кардиальные ишемические осложнения и заболеваемость у 2841 больного после АКШ. По сравнению с тотальной внутривенной анестезией (ТВА) ИА

ассоциируется со снижением общей летальности. Севофлуран и десфлуран приводят к снижению уровня тропонина I через 6, 12 и 24 ч после операции [277].

В 2006 г. Symons и соавт. в независимом исследовании сравнили ингаляционную и неингаляционную анестезии у 2979 больных после АКШ. После ИК пациенты, которые получали ИА, имели сердечный выброс на 20% выше, чем в группе сравнения, значительно более низкий уровень тропонина I и более низкую потребность в инотропной поддержке, чем пациенты с ТВА. Длительность ИВЛ была короче на 2,7 ч, длительность пребывания в стационаре - на 1 сутки. Вместе с тем, авторы не нашли разницы в частоте ишемии миокарда и инфарктов миокарда, а также госпитальной летальности между группами [250].

Мета-анализ, проведенный Landoni в 2007 г. [154], показал наличие у севофлурана и десфлурана кардиопротекторных свойств, что выражалось в снижении заболеваемости и летальности у пациентов в кардиохирургии. В мета-анализ было включено 22 рандомизированных клинических исследования у 1922 больных (904 в группе ТВА и 1018 в группе ИА). Все исследования выполнялись при АКШ. Большинство авторов применяли ИА в течении всей анестезии, в то время как некоторые использовали короткие от 5 до 30 мин экспозиции анестетика до или во время ожидаемого повреждения миокарда. ИА применялись в различных концентрациях: от 0,15 до 2 МАК у 475 больных, получавших десфлуран и от 0,25 до 4 МАК у 543 больных, получавших севофлуран. ИА по сравнению с ТВА снижали число осложнений: в группе ИА риск инфаркта миокарда составил 2,4% (24/979) по сравнению с 5,1% (45/874) в группе ТВА ($p = 0,008$), 30-суточная летальность от всех причин - 0,4% (4/979) по сравнению с 1,6% (14/872) в группе ТВА ($p = 0,002$). Использование ИА также сопровождалось снижением уровня тропонина I и уменьшением потребности в инотропной поддержке: 170/679 [25,0%] против 203/562 [36,1%] ($p=0,002$). При ИА

длительность ИВЛ сократилась на 0,49 ч, пребывание в палате интенсивной терапии укоротилось на 7,1 ч, а период госпитализации - на 2,26 сут.

Особого внимания заслуживает первое многоцентровое рандомизированное исследование S. De Hert [85], показавшее снижение годовой летальности в группе галогенсодержащих ИА. Больных (n=414), которым в условиях ИК выполняли АКШ, были рандомизированы на группы ТВА, ИА с использованием севофлурана и ИА с использованием десфлурана. Авторы не нашли разницы в послеоперационном повышении тропонина, но время нахождения в стационаре было меньше в группах с ИА. Самый главный результат этого исследования — это межгрупповая статистически значимая разница в годовой летальности: в группе ТВА — 12,3%, в группе севофлурана — 3,3%, в группе десфлурана — 6,7%.

Мировое анестезиологическое сообщество близко к признанию того факта, что использование ингаляционной анестезии при АКШ с ИК ассоциируется со снижением периоперационной летальности в сравнении с ТВА. По данным независимого Интернет-опроса, проведенного G. Landoni в 2012 г., с этим согласны 81% из 1090 экспертов из 78 стран мира [156].

В 2013 г. G. Landoni инициировал многоцентровое международное рандомизированное контролируемое исследование («Volatile anesthetics to reduce mortality in cardiac surgery. A multicentre randomized controlled study»). Запланирована 4-летняя продолжительность исследования. Предполагается обследовать 10600 пациентов, которым будут выполнены плановые АКШ. Такое количество наблюдений необходимо для доказательства статистической достоверности предполагаемой разницы в годовой летальности между пациентами, оперированными в условиях ТВА (3%) и ИА (2%). [262] .

Клиническое использование феномена ишемического посткондиционирования реализовано в интервенционной кардиологии. В 2005 г. опубликованы первые данные о выполнении протокола посткондиционирования во время чрескожной коронарной ангиопластики,

представляющего 3 эпизода минутной окклюзии коронарной артерии баллоном с давлением 2-3 атм., что уменьшало размер ИМ и выброс ферментов цитолиза [245]. На сегодняшний день опубликованы результаты двух мета-анализов. Один из них доказывает клиническую значимость протокола посткондиционирования у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [117], другой не нашел улучшения результатов лечения, за исключением снижения частоты развития хронической сердечной недостаточности [45].

Впервые клинический протокол анестетического посткондиционирования севофлураном применил De Hert с соавт. в 2004 г. у пациентов при АКШ с ИК, когда анестетик использовался после наложения коронарных шунтов. В группе севофлурана отмечалось более быстрое восстановление ударного объема сердца после ИК [87].

Мало изучено потенциальное протекторное действие внутривенных анестетиков, назначаемых в конце периода ишемии миокарда и во время ранней реперфузии. Пропофол, несмотря на способность нейтрализовать свободные радикалы кислорода и подавлять транспорт кальция через мембраны, не обладает кардиопротективным эффектом в реперфузионном периоде [96].

Факторы, препятствующие реализации феномена анестетической кардиопротекции в клинике

Наряду с публикациями о снижении количества осложнений и летальности в группе больных с ИА, имеется достаточное количество работ, авторы которых не находят существенной разницы между группами ИА и ТВА по обсуждаемым критериям. Возникает резонный вопрос, почему столь убедительные экспериментальные данные выглядят совсем не столь однозначно при переходе от эксперимента к клиническим исследованиям?

На наш взгляд, таких причин несколько, и мы постараемся кратко обозначить основные из них. Сравнивать тестируемый метод (ИА) имеет смысл с лучшим из оставшихся методов. Таковым на сегодняшний день является ТВА на основе пропофола и наркотического анальгетика. Однако пропофол не является препаратом, индифферентным по отношению к изучаемому процессу. В ряде работ показано, что пропофол способен удалять АФК из митохондрий, ингибируя аутокаталитический процесс генерации АФК под воздействием возрастающих концентраций все тех же АФК, приводящий, в конечном итоге, к оксидативному стрессу [6] и гибели митохондрий. Таким образом, пропофол может выступать как антиоксидант, защищая клетки от апоптоза (это теоретические предположения, подтверждения данной гипотезы на сегодняшний день отсутствуют) [236]. В эксперименте же контрольная группа животных, как правило, получает индифферентные по отношению к изучаемому механизму хлоралгидрат или барбитураты.

Таким образом, ИА и пропофол, каждый по-своему, и каждый порознь, могут защищать клетку от гипоксии. Вопрос заключается в том, какой из методов лучше защищает клетку от гипоксии?

Разнонаправленное действие ингаляционного агента и пропофола, при совместном использовании препаратов, мешает инициации процесса прекондиционирования, который, как было описано выше, начинается с хоть и порогового, но увеличения содержания АФК в митохондриях. Учитывая, что наиболее популярная методика ингаляционной анестезии предусматривает внутривенную индукцию на основе пропофола и фентанила, то появляется вторая серьезная причина, по которой не удастся отследить клиническую значимость анестетического прекондиционирования. Предположение о наличии «противомеханизма» (блокирование эффекта прекондиционирования) у пропофола указало выход из создавшейся ситуации — использование в качестве основной методики

ингаляционной индукции и поддержания анестезии [30], исключаящей применение пропофола, даже, на этапе индукции анестезии.

Большинство мета-анализов не учитывает метод индукции анестезии. Как правило, разделение на основную группу и группу сравнения происходит по принципу «использовался/не использовался ингаляционный агент», а ведь от использования адъювантных препаратов существенно меняется эффективность защитного действия ингаляционного агента. Каскадный механизм усиления уязвим для различных адъювантных препаратов.

В эксперименте показано, что блокируют, отменяют или ослабляют эффект анестетического прекондиционирования истинные антиоксиданты (ацетилцистеин, например), кетамин, возможно, барбитураты, бета-адреноблокаторы, некоторые препараты для лечения диабета, антиангинальные средства, механизм действия которых предусматривает блокаду циклооксигеназы 2-го типа и т.д. [196,268,182]. Для многих препаратов, используемых в процессе анестезии, не изучен механизм взаимодействия в реализации процесса анестетического прекондиционирования.

Вместе с тем, необходимо понимать, что исключить влияние некоторых препаратов невозможно. Например, отменить прием бета-адреноблокаторов накануне операции, рискуя спровоцировать у пациентов синдром «отмены» и т.д. Здесь важно помнить, что сообщения об ослаблении эффекта прекондиционирования тем или иным адъювантным препаратом основаны на экспериментальных данных, и в отношении каждого из них носят единичный характер. По-видимому, исследования в данном направлении следует продолжить с тем, чтобы подтвердить сам факт, а в случае его наличия, установить степень выраженности и временные характеристики.

Для проявления защитного эффекта анестетического прекондиционирования необходима вторая составляющая —

интраоперационная ишемия органа-мишени. В кардиохирургии характер операции предусматривает выключение сердца из кровообращения, а, значит, и регулярно воспроизводимый эпизод ишемии (неизбежный, не смотря на все используемые методы защиты). Поэтому анестетическое preconditionирование начали и продолжают изучать в кардиохирургии. Но и здесь эффективность холодовой и фармакологической кардиопегии может маскировать и оставлять в тени эффект анестетической кардиопротекции. Если постперфузионный период проходит «гладко», резонно связать это с эффективной кардиоплегией; если же в указанном периоде развивается сердечная недостаточность, то есть основания подвергнуть сомнению клиническую значимость анестетической кардиопротекции.

1.1 Анестетическая кардиопротекция в некардиальной хирургии

Еще сложнее обстоят дела в некардиальной хирургии: даже, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью не существует гарантии, что возникнет интраоперационная ишемия. Если возникнет, то сколь продолжительным и глубоким он должен быть, чтобы сделать актуальным кардиопротекторный эффект анестетика? Ведь и анестезиолог – небезучастный наблюдатель: заметив ишемию, он использует весь арсенал медикаментозных и немедикаментозных методов защиты миокарда. При некардиальных операциях данные о более выраженном кардиопротективном действии (или даже наличия такового) у ингаляционных анестетиков, по сравнению с внутривенными, наиболее противоречивы.

Исходя из этих предварительных, но многообещающих данных о кардиопротекторных свойствах ИА, полученных у пациентов, оперированных на коронарных артериях в условиях ИК, американский Колледж кардиологов и американская Ассоциация сердца (ACC/ АНА) в

2007 году рекомендуют использование ингаляционных анестетиков у гемодинамически стабильных пациентов при некардиальных операциях с высоким риском кардиальных осложнений (рекомендации класса II A) [101]

На сегодняшний день мало клинических данных о наличии кардиопротекторных свойств ИА во время некардиальных операций. Проведенный в 2009 году Landoni G мета –анализ РКИ не показал влияния ИА на частоту периоперационной ишемии миокарда у пациентов в некардиальной хирургии [153], Авторы проведенного мета-анализа отмечают, что исследования проведены на небольших группах пациентов (по 20-40 пациентов) в амбулаторной хирургии, гинекологии, урологии, ортопедии и, что самое важное, авторы РКИ не сообщают о послеоперационной смертности и послеоперационном ИМ, и в этих условиях оценить преимущества оцениваемых методов анестезии не представляется возможным. Небольшое РКИ выполненное этой группой авторов, также не подтвердило преимуществ ИА по сравнению с ТВА на основе пропофола [279].

Первое большое РКИ, оценившее влияние различных методов анестезиологического пособия (ТВА на основе пропофола и ИИПА на основе севофлурана), было выполнено M.D. Seeberger и соавт. у 385 пациентов с высоким риском ИБС или подтвержденным диагнозом ИБС, оперированных в большой некардиальной хирургии. Авторы обнаружили, что эти методики не отличаются по частоте регистрируемой периоперационной ишемии миокарда. Это исследование также не обнаружило разницы использованных методик на повышение уровня тропонина Т и NT-proBNP , частоте инфарктов миокарда в раннем послеоперационном периоде и через год после оперативного лечения, частоте делирия в послеоперационном периоде, а также не нашли разницы в годовой летальности [174]. Необходимо отметить, что это исследование было подвергнуто обоснованной критике рядом авторов. Во первых, исследование было признано недостаточно мощным по включенным в него

пациентам, чтобы однозначно судить об отсутствии влияния ИА на исходы у некардиальных пациентов, во вторых не приведены данные по использованным дозам ИА и опиатов в периоперационном периоде и, наконец, значительное количество пациентов (более 20%) с сахарным диабетом, включенных в исследование. [280].

Несмотря на обоснованную критику, это исследование во многом послужило поводом для исключения ИА из рекомендаций АСС/АНА в 2014 году. В соответствии с рекомендациями АСС/АНА выбор вида анестезии (ингаляционная или тотальная внутривенная) обоснован критериями, не связанными с предупреждением ишемии или инфаркта миокарда (уровень доказательности А) [102]

Хотя ряд мета-анализов и РКИ не выявили значимых различий в кардиопротективном действии севофлурана или десфлурана и внутривенных анестетиков в некардиальной хирургии, G.Landoni все же было отмечено, что кардиопротективные свойства галогенсодержащих анестетиков могут проявляться у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений при некардиальных операциях. Для подтверждения этого необходимы крупные мультицентровые рандомизированные клинические исследования, учитывая низкую смертность в современной хирургии и большое количество факторов влияния [153].

Для реализации анестетической кардиопротекции ИА в некардиальной хирургии, необходимо свести к минимуму влияние ряда факторов, например, проводить ингаляционную индукцию и поддержание анестезии, не используя пропофол (а равно барбитураты, кетамин и т.д.), даже для индукции анестезии. Необходимо учитывать временные факторы: начало и конец «первого окна» преко кондиционирования, использование ИА на протяжении всего интраоперационного периода, периодическое, не реже 1,5 часов повышение дозы севофлурана до 1 МАК.

1.1.1 Больные с высоким кардиальным риском в некардиальной хирургии

Одна из основных проблем современной анестезиологии — проведение анестезии пациентам с высоким риском развития кардиальных осложнений. Причем, если в кардиохирургии сердечная недостаточность, аритмии и т.д., — считаются, хотя, и крайне нежелательными, но все-таки, закономерными осложнениями, то в общей хирургии каждый подобный случай вызывает массу упреков и становится предметом пристального изучения. Ишемическая болезнь сердца наблюдается у 30% плановых больных. Риск развития ИБС увеличивается с возрастом, но при сочетании неблагоприятных факторов он повышается и в молодом возрасте [15].

Вместе с тем, эпизоды ишемии миокарда, по данным Mangano D.T. et. al. наблюдается более чем у 74% пациентов с ИБС при некардиальных операциях, другое дело, что не всякий эпизод ишемии заканчивается инфарктом миокарда. Ишемия миокарда - основная причина заболеваемости и летальности после хирургических операций. Более чем половина из 40000 смертей после оперативных вмешательств в США, обусловлена кардиальными причинами [177].

В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Devereaux с соавт. в 2002—2007 г.г., включавшем 8351 пациентов с наличием или высоким риском развития ИБС после внекардиальных операций, было зарегистрирована периоперационная летальность 2,7%, более половины пациентов (1,6%) умерли от сердечно-сосудистых причин. Нефатальный инфаркт миокарда отмечался в 4,4% случаев [92]. В европейском исследовании, также опубликованном в журнале Lancet в 2012 году было показано, что 30-дневная летальность при различных операциях умеренного и высокого риска составляет около 2% и повышается до 5% у больных с высоким кардиальным риском [214]. Частота кардиальных осложнений у больных старше 50 лет после плановых некардиальных операций составляет 1,4% [163], увеличивается до 3,9-16,7% при

осложненном кардиологическом анамнезе [42,93] и может достигать до 26,6% у больных старше 85 лет после экстренных абдоминальных операций [281]. При фракции выброса меньше чем 0,35 частота послеоперационного инфаркта при хирургических операциях высокого риска 75-85%. Когда фракция изгнания больше, чем 0,35, послеоперационный риск снижается приблизительно до 20%.[41].

Отечественные исследователи сообщают, что частота кардиальных осложнений после общехирургических операций у больных пожилого и старческого возраста составляет 9,1%, вместе с тем, летальность при развитии таких осложнений достигает 45,5% [13,36].

«Большие» кардиальные осложнения в послеоперационный период диагностируют в 6% наблюдений, ишемию миокарда - в 21%, а повышение уровня тропонина - в 15-25% [46,158]. Установлено, что кардиальные осложнения не только являются наиболее частой причиной послеоперационной летальности, но и существенно увеличивают продолжительность и стоимость лечения [92].

Особую категорию составляют больные с наличием в анамнезе сердечной недостаточности. По современным представлениям одного факта наличия СН достаточно для перевода пациента в группу высокого риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [147].

Сердечная недостаточность у больных старше 65 лет увеличивает риск летальности при общехирургических операциях в 1,6 раза [115]. По данным разных авторов, в структуре послеоперационных кардиальных осложнений острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких занимает от 30 до 92% [163,259].

Предикторами усугубления сердечной недостаточности после некардиальных хирургических вмешательств являются нарушения ритма и сахарный диабет в анамнезе, длительность анестезии, сосудистая операция, использование наркотических анальгетиков [177], причем риск

декомпенсации сердечной деятельности наиболее высок в день операции и на 3—5-е сутки после нее [13,36].

В этих условиях особое значение приобретает стабильность основных показателей центральной и периферической гемодинамики на всех этапах подготовки и проведения операции и в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим внимание анестезиологов традиционно фокусируется на выборе метода анестезии с минимальным воздействием на гемодинамику. Однако открытие эффекта анестетического прекондиционирования позволило задуматься и о возможности повысить устойчивость тканей к гипоксии, эпизоды которой неизбежны при некоторых типах оперативных вмешательств (кардиохирургия) и у определенной категории больных (ИБС, сердечная недостаточность).

1.1.2 NTproBNP и Тропонин Т

NT-proBNP — N-концевой фрагмент натрийуретического гормона (В-типа), секретируемый миокардом в ответ на растяжение стенки, ишемию или воспаление. В течение последних лет неуклонно вызывает интерес клиницистов-кардиологов [229,108]. Содержание в крови NT-proBNP предлагается использовать как альтернативу различным инвазивным и неинвазивным методам диагностики и оценки течения сердечных заболеваний и острой и хронической миокардиальной недостаточности [107]. На Конгрессе Европейского общества анестезиологов в 2007 г. NT-proBNP был включен в перечень рекомендованных показателей периоперационного мониторинга. При этом было указано, что эти биомаркеры в ближайшем будущем будут играть роль важных «прогностических инструментов», поэтому необходимо их дальнейшее пристальное изучение [43,219].

Динамика изменения уровня натрийуретических пептидов В-типа является предметом многочисленных научных исследований. Большая часть этих исследований посвящена BNP и NT-proBNP в кардиологии и других

областях терапии. Работы по изучению этих пептидов в анестезиологии и реаниматологии относительно немногочисленны. Наиболее хорошо установленным фактом является неблагоприятная прогностическая значимость повышенного уровня NT-proBNP для раннего периода после операций с ИК, а также у больных с острым инфарктом миокарда [8,20, 21]. Определение предоперационной концентрации NT-proBNP целесообразно для прогнозирования вероятности и тяжести ОШ при реваскуляризации миокарда у больных ИБС с ФИЖЛ менее 35%. Прогностическая значимость этого лабораторного маркера превосходит информативность традиционных параметров. Повышение содержания этого пептида свыше 1200 пг/мл указывает на высокий операционный риск, а уровень 2000 пг/мл и выше свидетельствует о крайне высоком риске периоперационной сердечной недостаточности [37]. Послеоперационный уровень NT-proBNP выше 860 пг/мл может быть предиктором отдаленной (24–30 мес) послеоперационной смертности [176].

Принято считать, что уровень NT-proBNP коррелирует со степенью выраженности сердечной недостаточности [22]. По разным данным критическим считаются величины от 250 пг/мл до 500 пг/мл [37]. В любом случае, большинство авторов согласны с тем, что уровень NT-proBNP, превышающий 450 пг/мл у больных до 50 лет и превышающий 900 пг/мл старше 50 лет [56] ассоциируется с резким увеличением количества периоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и при некардиохирургических операциях [232,136]. По данным, полученным при обследовании больных с ИБС, подготовленных к оперативному лечению, средний уровень NT-proBNP составил 659 пг/мл [20]. При популяционном обследовании большой группы больных с ИБС (более 1000 больных) установлено, что средний уровень NT-proBNP составляет 778 пг/мл [224].

В 2013 году были опубликованы результаты мета-анализа, оценившие связь 30-дневной летальности, нефатального инфаркта миокарда, как

первичных исходов и уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у больных в некардиальной хирургии. В анализ были включены 18 исследований, охвативших 2051 пациента. В послеоперационном периоде у 76% пациентов отмечено повышение уровня NT-proBNP, а у 23% пациентов его снижение. Значения анализируемых уровней NT-proBNP были определены в пределах от 0 до 300 пг/мл, от 300 пг/мл до 900 пг/мл, от 900 пг/мл до 3000 пг/мл и свыше 3000 пг/мл. Композитный исход (30-дневная летальность, нефатальный инфаркт миокарда) составили 1,8, 8,7, 20,9% и 38,4%, соответственно. Авторы на основе проведенного анализа делают вывод о важности мониторинга уровня NT-proBNP не только в предоперационном, но в послеоперационном периодах, поскольку его увеличение в послеоперационном периоде связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями после экстракардиальных операций [230,231].

Тропонин Т

Повышение уровня кардиальных ферментов в сыворотке крови является важным диагностическим критерием повреждения миокарда. Сердечные тропонины обладают рядом отличительных особенностей, которые делают их более ценными в диагностике повреждения миокарда. Они представляют собой белковые молекулы, формирующие комплекс, состоящий из трех субъединиц (TnC, TnT и TnI) и расположенный на актиновых филаментах в поперечно-полосатой мускулатуре. Тропоновый комплекс участвует в процессах сокращения и расслабления миокарда. TnC — Ca^{2+} -связанный протеин, — участвует в регуляции деятельности актиновых филаментов. TnI ингибирует процесс сокращения мышечных волокон при нарушении связи TnC с ионами кальция. Тропонин Т обеспечивает взаимодействие всего тропонового комплекса с тропомиозином и филаментами актина. В то время как основная часть сердечных тропоинов фиксирована на сократительных белках, небольшое

их количество (6–8% TnT и 3,5% TnI) находится в свободном состоянии в цитозоле [70].

В норме сердечные тропонины не попадают в системный кровоток, хотя при некоторых заболеваниях (например, при тромбоэмболии легочных артерий), при длительных интенсивных физических нагрузках вероятна (но до сих пор не доказана) транзиторная трансмембранная «утечка» цитозольного пула тропонинов. Продемонстрировано, что TnT и TnI — более специфичные и чувствительные маркеры миокардиального повреждения, чем креатинфосфокиназа и ее MB фракция [241]. Уровень сердечных тропонинов всегда повышается после оперативных вмешательств на сердце вследствие несовершенной кардиопротекции, реперфузионного повреждения миокарда и прямой травмы сердца во время операции. Однако повышение тропонинов необязательно свидетельствует о периперационном инфаркте миокарда. Учитывая, что количество тропонинов, попадающих в кровоток, зависит от объема операции, регистрируемый уровень данного маркера не может служить надежным критерием инфаркта миокарда. Диагноз «инфаркт миокарда» должен выставляться на основании комплексного клинико–инструментального исследования, включая ЭКГ и эхокардиографию. В то же время значения тропонина крови, в 5 и более раз превышающие нормальные, указывают на высокую вероятность периперационного инфаркта миокарда. В исследованиях проведенных в кардиальной хирургии установлено, что независимо от наличия или отсутствия периперационного инфаркта миокарда существует прямая связь между постоперационным повышением тропонинов и увеличением смертности [164]. На сегодняшний день Тропонин Т используется в качестве маркера повреждения миокарда и адекватности кардиопротекции у кардиохирургических пациентов. Было также предложено использовать Тропонин Т в качестве биохимического маркера для оценки эффекта анестетического прекондиционирования у кардиохирургических больных [16]

В 2012 году были опубликованы результаты большого международного исследования VISION Study (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation; clinicaltrials.gov identifier, NCT00512109) оценившего основные осложнения и взаимосвязь между уровнем тропонина Т, измеренного в первые 6-12 часов и в исходе 1, 2 и 3 суток после операции и 30-дневной летальностью в некардиальной хирургии [91].

В исследование были включены в общей сложности 15 133 пациентов. 30-дневная летальность составила 1,9% (95% ДИ 1,7% -2,1%). Пиковые значения тропонина Т были определены, как: менее 0,01 нг/мл, равное 0,02 нг/мл, от 0,03 нг/мл до 0,29 нг/мл и свыше 0,30 нг/мл и были отмечены у 88,4%, 3,3%, 7,4% и 0,9% пациентов, соответственно. Результаты исследования показали, что у пациентов с пиковым значением тропонина Т менее 0,01 нг/мл, равным 0,02 нг/мл, от 0,03 нг/мл до 0,29 нг/мл и свыше 0,30 нг/мл показатели 30-дневной летальности составили 1,0%, 4,0%, 9,3%, и 16,9%, соответственно. На основании этого, беспрецедентного по объему и дизайну исследования, авторы делают вывод о необходимости мониторинга тропонина Т в некардиальной хирургии, в особенности у больных высокого риска, поскольку его уровень, измеренный в течение первых 3 дней после операции, в значительной степени были связаны с 30-дневной летальностью.

1.1.3 ИИПА у больных с ИБС

До разработки внутривенных препаратов альтернативы ингаляционному вводимому наркозу просто не было. По мере появления сначала, барбитуратов, затем пропофола — ингаляционная индукция, ассоциирующаяся с обязательным возбуждением, раздражающим запахом, чувством удушья и т.д., — стала восприниматься анестезиологами общей практики как кошмарное прошлое. Но с внедрением в клиническую практику севофлурана ситуация изменилась, т.к. данный препарат по

мнению профессора Лихванцева В.В. (2013) «имеет следующие преимущества:

- хорошо переносится (в том числе, курильщиками и астматиками);
- снижает реакцию на интубацию трахеи и инсталляцию ларингеальной маски (ЛМ);
- уменьшает сопротивление дыханию;
- снижает общее легочное сопротивление;
- легко изменяемая глубина анестезии;
- стабильность гемодинамики;
- отсутствие влияния на ЧСС и сердечный выброс»

Особо хотелось бы подчеркнуть такие важные для индукции свойства севофлурана как легкая управляемость и обратимость эффекта, простота процедуры, возможность интубации трахеи без мышечных релаксантов [104].

Ранее было проведено сравнение ингаляционной индукции севофлураном и внутривенной пропофолом в амбулаторной хирургии [143], в результате которого было установлено, что первая лишь незначительно уступает по скорости наступления эффекта и создания благоприятных условий для инсталляции ларингеальной маски, зато редко вызывает апноэ. Мнение больных показало высокую удовлетворенность обоими вариантами вводной анестезии. В результате был сделан вывод о предпочтительном использовании ингаляционной индукции севофлураном в случаях, когда план проведения анестезии предусматривает сохранение спонтанного дыхания.

Еще одним потенциальным преимуществом ингаляционной индукции является тот факт, что она может приводить к менее выраженной гипотензии во время вводной анестезии при сравнении с пропофолом. В двойном слепом рандомизированном исследовании Уолпола и соавт. [263] был сделан вывод, что севофлуран в меньшей степени снижает артериальное давление во время вводной анестезии, чем пропофол у

пожилых пациентов, и соответственно, может быть лучшим выбором по сравнению с ним. Учитывая тот факт, что ингаляционная индукция имеет лучший гемодинамический профиль по сравнению с пропофолом эта методика была предложена для использования у кардиохирургических пациентов. В 1999, Гравель и соавт. [111] сравнили гемодинамические эффекты ИИПА севофлураном с ТВА на основе пропофола в рандомизированном исследовании у 30 пациентов, при операциях АКШ с ИК. Результаты показали, что индукция анестезии с севофлураном, дополненная суфентанилом, сопоставима по гемодинамическим эффектам с ТВА, хотя брадикардия наблюдалась чаще в группе севофлурана, однако интраоперационный контроль АД был достигнут меньшим применением препаратов для инотропно-вазопрессорной поддержки.

Результаты других рандомизированных исследований подтвердили безопасность и эффективность ИИПА севофлураном у пациентов с АКШ [260,208]. Результаты доступных в литературе исследований показали, что метод ИИПА отличается благоприятным гемодинамическим профилем, безопасностью и комфортом у пожилых пациентов с ИБС. А также, учитывая данные о том, что благоприятные эффекты севофлурана зависят от продолжительности его введения [87] можно рассчитывать, что методика покажет свои преимущества у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений в некардиальной хирургии.

1.2 Анестетическая нейропротекция

Первое сообщение о потенциальном нейропротекторном эффекте газообразных анестетиков было опубликовано в 1963 году. Тогда было показано, что анестезия циклопропаном значительно повышает ишемическую толерантность при временном пережатии сонной артерии без последующих признаков церебральной ишемии [271]

1.2.1 Экспериментальные данные нейропротекторных свойств ингаляционных анестетиков

С тех пор было предпринято значительное число экспериментальных исследований. Большая часть из них подтвердила наличие у газообразных анестетиков нейропротекторных свойств [266]. Начиная с 1990 года, было установлено, что ишемическая гибель клеток является динамическим процессом, длительностью до двух недель [167]. Поэтому, было рекомендовано выделять долговременный компонент в нейропротекторном эффекте в преклинических экспериментальных исследованиях. Первое подобное исследование, оценившее эффект ингаляционных анестетиков на объем экспериментального инфаркта головного мозга крыс, вызванного 70 минутной окклюзией средней мозговой артерии, было выполнено в 2000 году [138]. Животные, получавшие во время ишемии экспозицию 1,5 МАК изофлурана, на вторые сутки после ишемии имели меньший размер инфаркта по сравнению с контрольной группой, однако эта разница нивелировалась на 14 день. Авторы расценили этот факт как отсутствие у тестируемого препарата долговременного нейропротекторного эффекта. Однако, последующие эксперименты опровергли выводы Kawaguchi M.

В 2007 году Sakai и соавт. показали, что взрослые крысы имеют меньший объем инфаркта и лучший неврологический исход, оцененный на 14 и 28 дни после церебральной ишемии, вызванной 50 минутной и 80 минутной окклюзией средней мозговой артерии при экспозиции 1,8 объемных процентов изофлурана (1,4 МАК). [234]

Разница в полученных результатах может быть объяснена различиями в хирургической технике при окклюзии средней мозговой артерии.

Среди возможных механизмов реализации нейропротекторного эффекта ингаляционных анестетиков выделяют:

1. снижение метаболизм мозга, что увеличивает время ишемической толерантности [266]

2. снижение повреждающего эффекта глутаматной эксайтотоксичности в результате их ингибирующих влияний на глутаматные рецепторы [290]. Глутамат-индуцированная сверхвозбудимость и последующая гибель нейронов – главный механизм ишемического повреждения головного мозга [171].

3. Кроме того, известно, что повышение внутриклеточного содержания кальция играет критическую роль в ишемическом повреждении мозга. ИА могут регулировать содержание кальция [62], что, несомненно, вносит свой вклад в реализацию эффекта нейропротекции.

Анестетическое прекондиционирование ЦНС

Последующие исследования доказали, что ИА вызывают эффект прекондиционирования в головном мозге (анестетическое прекондиционирование ингаляционными анестетиками вызывает нейропротекцию) [287, 135] Было показано, что острая фаза защиты зависит от концентрации анестетика. В случае с изофлураном эта защита максимальна при экспозиции 2 об.% изофлурана длительностью 20 минут [287] Предварительная экспозиция анестетика, также, улучшает долговременные неврологические исходы у новорожденных и взрослых крыс [284]. В эту защиту включены многие молекулярные механизмы, включая сигнальные молекулы, такие как активные формы кислорода и азота [235], внутриклеточный кальций [61], митоген-активируемая протеинкиназа [286], протеинкиназа B/Act [61] , фактор индуцированной гипоксией HIF-1 α [166] и индуцибельная форма синтазы оксида азота[285]. Эти исследования активно продолжаются, однако, и на сегодняшний день молекулярные механизмы анестетического прекондиционирования остаются не до конца понятными. Клинические исследования, доказывающие нейропротекторный эффект ингаляционных анестетиков, и вовсе немногочисленны.

Анестетическое посткондиционирование ЦНС

Термин «ишемическое посткондиционирование» впервые появился в литературе в 2003 году для описания феномена защиты, вызванного коротким эпизодом ишемии во время ранней фазы реперфузии миокарда после продолжительного периода ишемии [285] Важно подчеркнуть клиническую значимость этого явления, поскольку в практической деятельности врач сталкивается, как правило, с уже состоявшимся ишемическим событием будь то инсульт, инфаркт или травматическое повреждение головного мозга.

Что касается ЦНС, то в 2007 году впервые было показано, что применение изофлурана во время реперфузии головного мозга после 90 минутной остановки кровотока в средней мозговой артерии, улучшает неврологические исходы у крыс [161]. На сегодняшний день насчитывается 6 исследований доказывающих нейропротекторный эффект посткондиционирования ингаляционными анестетиками [289] Изофлуран, севофлуран и десфлуран в клинически значимых концентрациях, примененные в первый час от начала реперфузии, в течении 30-60 минут индуцируют нейропротекцию, которая была продемонстрирована на культурах нейрональных клеток, на модели транзиторной фокальной ишемии головного мозга крыс и на модели геморрагического инсульта у мышей. Однако на сегодняшний день нет клинических исследований, доказывающих эффект посткондиционирования в отношении ЦНС человека.

1.2.2 Клинические исследования анестетической нейропротекции

Michenfelder с соавт. [187] изучили данные 2010 пациентов, которым была выполнена каротидная эндартэктомия с контролем ЭЭГ и церебрального кровотока. У пациентов, оперированных с использованием изофлурана, уровень критического церебрального кровотока был ниже, чем

у пациентов, оперированных в условиях галотана. Критический церебральный кровоток определялся как кровоток, ниже которого у большинства пациентов отмелись ишемические изменения ЭЭГ в течении 3 минут каротидной окклюзии. Пациенты с анестезией изофлураном имели меньшее число изменений на ЭЭГ, характерных для ишемии мозга по сравнению с пациентами, оперированными с использованием галотана.

В исследовании [122] для достижения депрессии ЭЭГ во время артериальной церебральной окклюзии 20 пациентов были разделены на 2 группы:

- у 10 пациентов применялся тиопентал,
- у других 10 - высокая концентрация десфлурана.

Пациенты в группе десфлурана отличались лучшей сохранностью тканевой оксигенации, чем пациенты в группе тиопентала, в зонах мозга, снабжаемых окклюзированной артерией. Однако, вследствие небольшой исследованной группы не были представлены дополнительные данные по неврологическому исходу.

Таким образом, данные, подтверждающие нейропротективный эффект ИА, примененных во время ишемии мозга у человека, весьма ограничены. На сегодняшний день проспективные и рандомизированные клинические исследования, практически, отсутствуют. Вместе с тем, приходится признать, что доказательные исследования у человека крайне сложны, учитывая высокую вариабельность исходного состояния церебральной гемодинамики и сопутствующих заболеваний пациентов.

1.2.3 Экспериментальные данные нейротоксичности ингаляционных анестетиков

Исследования проводившиеся на животных можно разделить по возрасту на 2 группы: нейротоксичность у новорожденных и у взрослых животных. Исследования у молодых особей показали различные эффекты ингаляционных анестетиков на когнитивные функции, включая улучшение,

ухудшение и отсутствие эффекта [169, 83, 109]. Экспозиция старым животным ингаляционных анестетиков (18 месяцев и старше) часто повреждала их когнитивные функции [83, 82]. Продукция бета-амилоидного пептида и его аккумуляция в нейронах, а также, связанная с ним нейродегенерация и воспалительная реакция, составляют основу патогенеза болезни Альцгеймера [241, 193] — наиболее распространенной формы деменции у пожилых. Поэтому представлялось очень важным оценить эффекты анестетиков на синтез амилоидного пептида и экспрессию провоспалительных цитокинов. Были получены противоречивые данные: с одной стороны, показан отрицательный эффект ингаляционных анестетиков на содержание провоспалительных цитокинов, амилоидного пептида и активированной формы каспазы-3 в мозге взрослых крыс (повышение содержания) [169, 273] с другой стороны, у мышей те же анестетики не оказывали влияния на цитокиновый профиль [75]. Одновременный анализ Альцгеймер – подобных изменений в мозге и попытка проследить их связь с когнитивными нарушениями был выполнен четырьмя независимыми группами исследователей. Первые показали, что галотан, но не изофлуран, увеличивает количество амилоидных бляшек в мозге трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера. Оба анестетика повышают экспрессию каспазы -3 и нарушают когнитивные функции этих животных [60]. Второе исследование продемонстрировало, что изофлурановая анестезия не вызывает продукции провоспалительных цитокинов и не влияет на когнитивные функции взрослых мышей дикого типа [75]. Следующие два исследования показали, что экспозиция 1,3 об% изофлурана в течении 2 часов приводит к быстрому и короткому повышению интерлейкина-1 и активации каспазы 3. Эта экспозиция также повреждала когнитивные функции [169]. Экспозиция 1,3 об% изофлурана в течении 2 часов, также, вела к нарушению когнитивных функций у пожилых крыс, и, что особенно интересно в этом исследовании, эти нарушения нивелировались применением лидокаина, местного анестетика с противовоспалительными свойствами [170]. Таким образом все

приведенные исследования подтверждают роль воспалительных и нейродегенеративных изменений в развитии когнитивных нарушений. Однако, установить причинную связь между этими патологическими изменениями и нарушением когнитивных функций, имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные не позволяют.

1.2.4 Клинические исследования нейротоксичности ингаляционных анестетиков

Клинические исследования потенциальной нейротоксичности ингаляционных анестетиков можно разделить на три категории: влияние анестетиков на развитие послеоперационных когнитивных нарушений (ПОКД), прогрессирование болезни Альцгеймера у взрослых пациентов и расстройства памяти и обучаемости у детей. ПОКД сегодня хорошо установленный клинический феномен [191]. Более 10% пожилых пациентов имеют ПОКД спустя 3 месяца после некардиальных операций, по сравнению с 4% пациентов с когнитивными нарушениями в сопоставимой по возрасту не оперированной группой пациентов за тот же промежуток времени [192]. Однако, это вовсе не означает, что общая анестезия и анестетики вносят значительный вклад в развитие ПОКД, т.к. пациенты, оперированные под общей и регионарной анестезией имеют, примерно, равные шансы развития обсуждаемого состояния [272, 207]. С другой стороны, недавнее пилотное исследование показало, что пациенты с анестезией изофлураном имеют большую частоту ПОКД, по сравнению с анестезией десфлураном в абдоминальной хирургии и ортопедии ортопедии [282].

Большое количество ретроспективных исследований было проведено, чтобы определить, влияют ли анестезия и оперативное вмешательство на повышение риска развития болезни Альцгеймера (БА). В пяти было продемонстрировано отсутствие подобной связи [289]. Два исследования показали возможную роль операции и анестезии в развитии БА [63].

особенно демонстративно, у пациентов после АКШ с ИК по сравнению с пациентами после чрезкожной коронарной ангиопластики, выполняемой под местной анестезией [162]. Таким образом, в очередной раз приходится признать, что на сегодняшний день нет прямых доказательств влияния ингаляционных анестетиков на развитие такого серьезного заболевания, как болезнь Альцгеймера.

Для понимания дальнейших рассуждений, очень важными представляются результаты недавней работы Wei Н. С соавт. [269]. На клеточной культуре корковых нейронов, выделенной из эмбрионов крыс, было показано, что, подобно ишемическому прекондиционированию, короткая экспозиция изофлурана защищает от нейротоксичности, вызванной длительной экспозицией того же изофлурана. Модель нейротоксичности изофлурана представляла собой экспозицию 2,4 об.% изофлурана в течение 24 часов в герметичной камере, где в специально приготовленной среде культивировались нейроны. Прекондиционирование осуществлялось экспозицией в течение 1 часа различных концентраций изофлурана за 4 часа до длительной экспозиции. Один час прекондиционирования дозо-зависимо ингибировал нейротоксичность. Минимальная концентрация изофлурана, вызывающая защитный эффект, составляет 1,2 об.%, максимальная защита наблюдается при концентрации 2, 4 об.%. Короткая экспозиция изофлурана, по мнению авторов, не только устраняет нейротоксичность, но и повышает выживаемость нейронов по сравнению с контролем, что говорит о возможном стимулирующем эффекте изофлурана на рост нейронов.

Преко́ндицио́нирование изофлураном, по-видимому, индуцирует эндогенные цитопротекторные механизмы, включая активацию протеинкиназы С, АТФ-зависимых калиевых каналов, повышение концентрации митохондриальных активных форм кислорода АФК и модуляцию регулирующих апоптоз белков (отношение Bcl-2/Bax) [137]. Важную роль в цитопротекции при короткой экспозиции изофлурана имеет

умеренное повышение уровня кальция в цитозоле, мобилизуемого из эндоплазматического ретикулума, оказывающего регуляторную роль и способствующего экспрессии генов, кодирующих синтез протекторных белков. Длительная экспозиция изофлурана в высоких концентрациях, скорее всего, приводит к избыточной продукции митохондриальных АФК, активных форм азота (АФА) и избыточной перегрузки кальцием, и, в конечном итоге, к цитотоксическому эффекту [274].

Таким образом, по-видимому, в зависимости от исходного состояния, условий проведения эксперимента и концентрации анестетика конечный эффект изофлурана может меняться с нейротоксичного на нейропротекторный. Это явление того же порядка, что и физические упражнения, которые, при соблюдении определенных условий, полезны для здоровья, а избыточные перегрузки, однозначно, вредны.

Это очень важный вывод, который предполагает разработку и тщательное соблюдение алгоритма использования ингаляционных анестетиков у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в общей хирургии. Но подобные алгоритмы требуется, для начала, выработать и обосновать.

1.2.5 Больные с высоким риском церебральных осложнений в некардиальной хирургии

Анестезиологами достаточно давно выделяется группа пациентов, требующая предельного внимания и отличительной особенностью которой является высокий риск развития кардиальных осложнений [184]. Необходимость подобного деления очевидна, т.к. именно, сердечно-сосудистые нарушения являются основной причиной периоперационной летальности. Предоперационной подготовке, выбору метода анестезии и профилактике возможных осложнений у данной категории больных посвящены многочисленные статьи, главы в учебниках и регулярно обновляемые руководства [220].

Вместе с тем не менее актуальной, но гораздо хуже исследована и формализована не менее актуальная проблема – проведение анестезии пожилым пациентам, которых мы, по аналогии, позволили себе назвать пациентами «группы высокого риска развития осложнений со стороны ЦНС». Это представляется тем более непонятным, чем яснее становится связь предрасполагающих факторов, и, прежде всего, сосудистых расстройств и возраста, с частотой развития послеоперационных делирия и когнитивных расстройств (ПОКД), а последних с летальностью [233, 127].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современной медицины, поскольку дают самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидности. ЦВЗ разделяют на острые (инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения - транзиторные ишемические атаки), а также хронические формы (хроническая ишемия мозга – "дисциркуляторная энцефалопатия", сосудистая деменция) [12]. Такое разделение носит условный характер, так как инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии мозга, являясь определенной стадией развития цереброваскулярного заболевания.

А ведь рост числа инсультов головного мозга среди трудоспособного населения нашей страны является на данный момент одним из самых острых вопросов отечественного здравоохранения. В настоящее время в России инсульт ежегодно переносят свыше 450 тыс. человек; среди причин смерти он занимает второе место [11]. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30%. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирает примерно половина заболевших, что составляет более 200 тыс. человек [9]. Последствиям инсульта принадлежит первое место среди причин первичной инвалидности. К труду или полноценному выполнению прежних домашних обязанностей возвращается не более 15% перенесших инсульт, а остальные вследствие инвалидности нуждаются в пожизненной медико-социальной

поддержке. Число инвалидов, перенесших инсульт, приближается к 1 млн. У 25% из них имеет место выраженная деменция [27].

Вследствие этого резко ухудшается качество жизни не только больного, но и проживающих с ним родных и близких.

Очевидно, что больные с цереброваскулярными заболеваниями требуют не менее серьезного внимания анестезиолога, чем пациенты с коронарной недостаточностью. Если говорить о «цель-ориентированной» анестезии (по аналогии с «цель – ориентированной терапией»), то ключевыми параметрами, помимо летальности, по-видимому, должны стать нейро-психическая реабилитация после анестезии. Это связано со следующими обстоятельствами:

Послеоперационные когнитивные нарушения и деменция являются основной причиной, ограничивающей трудовую и социальную реабилитацию больных [128]. На сегодняшний день можно считать доказанной прямую связь послеоперационного делирия и ранней послеоперационной когнитивной дисфункции с годовой летальностью [127].

Если говорить об общей анестезии, а именно этот метод, иногда, в комбинации с регионарными методиками, чаще всего предпочитают анестезиологи у обсуждаемой группы больных, то современный выбор ограничен тотальной внутривенной анестезией (ТВА) на основе пропофола и фентанила и ИИПА на основе севофлурана и фентанила. Прямого повреждающего действия в отношении ЦНС у пропофола, вроде бы, не обнаружено, и основные дискуссии сфокусированы на обсуждении влияния препарата на ауторегуляцию мозгового кровотока и потребление нейронами ЦНС кислорода. Для ингаляционных анестетиков, и севофлурана, в частности, до сих пор актуальны дискуссии по соотношению нейротоксического и нейропротекторного эффектов [289].

В определенной степени примиряющей можно считать работу Wei H. С соавт. [269], который показал, что предварительная экспозиция культуры

нейронов головного мозга крыс с изофлураном предотвращает последующее токсическое повреждение тем же изофлураном. Однако, данное наблюдение требует экспериментальной и клинической проверки.

Послеоперационный делирий

Делирий определяется международной классификацией болезней МКБ-10 как этиологический неспецифический, органический церебральный синдром, характеризующийся нарушениями сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций, нарушением чередования сна-бодрствования [246]. Продолжительность этих нарушений переменчива и степень нарушения от умеренных до очень серьезных. Послеоперационный делирий обычно развивается на 1-4 день послеоперационного периода. Делирий ни в коей мере не является разновидностью послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД): в последнем случае полностью отсутствуют, характерные для делирия, дезориентация, обманы восприятия, цикличность симптоматики, но наблюдаются значительные отличия от исходного уровня в когнитивных областях [224]. В то же время делирий, безусловно, является одной из причин развития когнитивных нарушений после пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) у взрослых пациентов – Американской коллегией медицины критических состояний (The American College of Critical Care Medicine) данному положению присвоен уровень доказательности В [53]. За последние два десятилетия он стал важным клиническим синдромом особенно в отношении периоперативного периода у пожилых пациентов. В зависимости от исследуемых групп пациентов, типа оперативного вмешательства и инструментов, используемых для его диагностики, делирий встречается от 10 до 70% пациентов старше 65 лет, подвергшихся хирургическому лечению [175]. Делирий — крайне неприятное переживание для пациентов и их родственников. Так же исследователями были отмечены их отдаленные последствия. Было

отмечено удлинение времени нахождения в стационаре, замедленное восстановление после лечения, долговременный когнитивный дефицит и увеличение смертности в сроки до года и, даже, пяти лет после хирургического вмешательства [228, 233]. В 2004 году госпитали системы Medicare потратили примерно 6,9 миллиарда долларов США на лечение делирия и его последствий [128]. К сожалению, наше понимание, почему у одних пациентов развивается делирий, а у других нет весьма ограничено. Очень важно понимать, что делирий скорее всего не является самостоятельным заболеванием. Более вероятно, что это симптом поражения ЦНС, полиэтиологичный по своей природе. Делирий своеобразная “корзина”, в которую клиницисты сваливают все острые изменения сознания, возникающие в ПИТ. В связи с этим делирий не имеет и не может иметь одной универсальной причины для своего возникновения [31].

Общепринятая модель развития делирия на сегодняшний день предполагает наличие предрасполагающих факторов и иницирующих, являющихся также триггерными [129]. Риск развития делирия можно представить как результат взаимодействия предрасполагающих и иницирующих факторов. У пациента с малым количеством или без предрасполагающих факторов может развиваться делирий в случае сложения большого количества иницирующих факторов, в то время как значительное количество предрасполагающих факторов и обычный иницирующий фактор также провоцирует развитие делирия. В то же время концепция предусматривает наличие протективных факторов, которые могут оказать влияние на развитие делирия. Клинические проявления делирия очень разнообразны. Первично стали выделять гиперактивную и гипоактивную формы делирия. Гиперактивный делирий характеризуется симптомами от беспокойства до постоянного двигательного возбуждения и ажитации, в то время как гипоактивный отсутствием движений малословием и отсутствием реакции на внешние раздражители. Впоследствии стали

выделять смешанную форму, когда эти описанные формы реакции чередовались в разные промежутки времени [185] Примерно только 10-30% всех случаев делирия относят к гиперактивному типу, в то время как смешанный тип регистрируется примерно у половины пациентов, а гипоактивный тип в 20–40% случаев. Возраст более 80 лет предрасполагает к гипоактивному типу.

В чем может быть клиническая значимость этого выделения различных форм делирия, Во-первых, гиперактивный делирий ассоциируется с лучшим прогнозом его исхода, а во-вторых подходы к терапии должны различаться.

В 2013 году Американское общество врачей медицины критических состояний (ACCM)/SCCM опубликовало руководство для лечения боли, ажитации и делирия у пациентов в ОРИТ, где было предложено проводить плановый скрининг пациентов для диагностики делирия, используя проверенные инструменты. [53]. Наиболее заслуживающими доверия методами оценки было предложено считать метод оценки спутанности сознания для ОРИТ (CAM-ICU) [97] и проверочный лист для диагностики делирия в ОРИТ (ICDSC) [59]

Метод CAM-ICU, оценивает четыре признака делирия: (1) острое изменение или волнообразные колебания психического состояния от исходного уровня, (2) нарушение внимания, (3) изменение уровня сознания и (4) дезорганизованное мышление

В ICDSC, диагностические критерии которой также вытекают из критериев ДСМ-4 критерии, оценивается восемь особенности делирия: (1) измененное сознания; (2) невнимательность; (3) дезориентация; (4) галлюцинации или психоз; (5) психомоторное возбуждение или заторможенность; (6) неадекватная речь или настроение; (7) нарушение цикла сна/бодрствования; и (8) симптом флюктуации сознания [59]. Шкала ICDSC не должна использоваться у пациентов с оценкой по RASS ≤ -4 . Оценка производится на основе наблюдений за предшествующие 24 часа.

Оценка в баллах по шкале ICDSC ≥ 4 обозначает присутствие делирия, а при оценке от 1 до 3 предложен термин – субсиндромальный делирий [212].

При оценке летальности в ОПИТ оказалось, что 2.4% летальность у пациентов без делирия, 10.6% у пациентов с субсиндромальным делирием и 15.9 % с делирием, критерии которого были определены в соответствии с баллами ICDSC [212]. Таким образом шкала ICDSC позволяет специалистам реаниматологам обнаружить субсиндромальный делирий, который ассоциируется с неблагоприятными исходами.

Единой теории развития ПОД не существует, но интраоперационная гипоксия, как возможная причина, упоминается практически в любом обзоре или мета-анализе [192]. Не существует, также, ни одного метода профилактики и лечения ПОД с доказанной эффективностью, хотя необходимость тщательного соблюдения всех базисных принципов проведения анестезии подчеркивается подавляющим большинством исследователей [223, 246].

1.2.6 Церебральная оксиметрия

Большинство внутривенных анестетиков вызывают одновременное снижение метаболизма головного мозга, оцененного по потреблению им кислорода (CMRO₂) и мозгового кровотока (CBF). [247, 103]. В отличие от них ингаляционные анестетики вызывают дозозависимое снижение церебрального метаболизма кислорода (CMRO₂), но увеличивают церебральный кровоток [205]. Таким образом, ингаляционные анестетики могут приводить к нарушению сопряжения между метаболизмом мозга и церебральным кровотоком. Снижение глобального потребления кислорода и мозгового кровотока после ингаляции 1 МАК севофлурана предполагает сохранение связи между метаболизмом и кровотоком. В исследовании Mielck F показано 38% снижение церебрального кровотока, которое было несоразмерно снижению CMRO₂ и CMRglc, которое достигало значений 47% и 49% соответственно. Эти данные предполагают конкурентное

взаимодействие прямого сосудорасширяющего действия севофлурана, и сосудосуживающего эффекта, сопряженного со снижением метаболизма головного мозга [188].

В некоторых клинических ситуациях, где есть риск церебральной гипоперфузии, защита центральной нервной системы становится приоритетной задачей для анестезиолога. В этих условиях адекватный мониторинг и правильный выбор метода анестезии может определить исход оперативного лечения. Как севофлуран, так и пропофол, обладают нейропротекторными свойствами [116].

Исследования на людях показали, что хотя оба препарата производят аналогичное снижение церебрального метаболизма, оцененного по потреблению кислорода (CMRO₂), севофлуран в концентрации < 1.0 МАК уменьшает мозговой кровоток (CBF) меньше, чем пропофол [134, 188]. Это приводит к снижению соотношения CBF/CMRO₂ в случае пропофола, но которая остается постоянной при использовании севофлурана [141]. Таким образом, церебральная оксигенация может быть лучше при анестезии севофлураном, чем с пропофолом [168]

Ближняя инфракрасная спектроскопия (НИРС) — это неинвазивный метод, обеспечивающий непрерывный мониторинг насыщения кислородом (SrO₂) мозговой ткани. Многочисленные исследования показали его эффективность для обнаружения интраоперационных ишемических событий и возможность улучшить результаты операций, как в кардиальной [246], торакальной [254], так и при абдоминальных операций у больных пожилого возраста [67].

Чрескожная церебральная оксиметрия способна обнаружить небольшие изменения церебральной оксигенации, отражая соотношение CBF /CMRO₂. Casati A и соавт., в двух проспективных исследованиях у больных пожилого возраста во время проведения больших абдоминальных операций, обнаружили церебральную десатурацию в 20% и 26% случаев,

соответственно [66, 67]. Десатурацию авторы определяют, как снижение SpO_2 ниже 25% от исходного значения в течении более, чем 3 минут.

Первое исследование, показавшее, что церебральная оксигенация, регистрируемая неинвазивным монитором (INVOS 3100; Somanetics, Troy, MI, USA) лучше сохраняется при ИИПА севофлураном, чем при ТВА на основе пропофола было выполнено в 2014 году [258]. Исследование было выполнено в некардиальной хирургии у пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующей церебральной патологии.

Исследование выполненное у пациентов во время операций с ИК также показало достоверно лучшие показатели церебральной оксигенации на этапе ИК и после согревания пациента в группе севофлурана по сравнению с группой ТВА (мидазолам, фентанил) [114]. Исследование также было выполнено у пациентов среднего возраста без сопутствующей церебральной патологии.

Эти данные позволяют предположить, что севофлуран дает дополнительный запас прочности тем пациентам, у которых церебральная оксигенация может быть скомпрометирована интраоперационно. Авторы этих исследований предположили, что севофлуран может быть анестетиком выбора в ситуациях, когда баланс между доставкой и потреблением кислорода нарушен. Что же касается пациентов с сопутствующими ЦВЗ, то таких исследований на сегодняшний день в доступной нам литературе мы не встретили. Нам представляется, что именно эта категория пациентов наиболее подвержена риску интраоперационной церебральной гипоксии и, возможно, ИА обеспечат дополнительную защиту в этих случаях.

1.3 Севофлуран и воспаление

Фундаментальные исследования, направленные на изучение взаимосвязи ишемии-реперфузии и системного воспалительного ответа обладают большим потенциалом для успешного развития периоперационной медицины. Лучшее понимание патофизиологии острого

органного повреждения и полиорганной недостаточности являются необходимым и обязательным условием для внедрения в клиническую практику лечебных мероприятий, которые помогут достичь нашей конечной цели: улучшения результатов лечения хирургических больных.

В этой связи, нам представляется чрезвычайно важным обсудить современные достижения молекулярной биологии в понимании механизмов системного воспалительного ответа, а также возможности его модуляции широко используемым в рутинной клинической практике и достаточно хорошо изученным ингаляционным анестетиком севофлураном.

Первой стадией инициации воспалительного ответа, вызванного инфекцией или повреждением ткани, является распознавание так называемых образов или сигналов опасности. При повреждении тканей и клеток или проникновении патогенов, иммунные клетки активируются, узнавая так называемые «образы опасности». К ним относятся: 1) патоген-ассоциированные структурные компоненты (pathogen-associated molecular patterns, PAMP); и 2) структуры, образующиеся в результате повреждения собственных тканей (damage-associated molecular patterns, DAMPs) [69]. К PAMP относятся липополисахариды клеточной стенки бактерий, белки, пептидогликаны и ДНК бактерий, вирусные нуклеиновые кислоты и др. DAMP образуются при механическом разрушении клеток или при некоторых видах их гибели (некроз, пироптоз или НЕТоз) и представляют собой внутриклеточные белки, липиды, АТФ и ДНК (ядерную и митохондриальную) [217]. PAMP и DAMP распознаются специфическими рецепторами, расположенными на поверхности клеток и внутри них [126]. При взаимодействии образов опасности с данными рецепторами запускается клеточный воспалительный ответ, который реализуется через транскрипционный фактор NF-κB, активация которого приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [244].

Важнейшую роль при СВО принадлежит взаимодействию активированных провоспалительными цитокинами лейкоцитов и эндотелиоцитов, приводящих к нарушению целостности эндотелиального барьера в органах мишенях и инфильтрации их тканей лейкоцитами с последующим высвобождением протеолитических ферментов, токсических количеств АФК и провоспалительных цитокинов.

Эндотелий формирует внутренний слой кровеносных и лимфатических сосудов. Помимо барьера между кровеносным руслом и тканями, эндотелий выполняет множество других физиологических функций: поддержание онкотического давления, участие в свёртывании крови, воспалении. Эндотелиальная дисфункция является важной составляющей патогенеза многих критических состояний, таких как сепсис, ишемия-реперфузия, тяжелая сочетанная травма, системный воспалительный ответ в раннем послеоперационном периоде, метастазирование раковых опухолей и другие [160]. Нарушение барьерной функции эндотелия (повышение проницаемости) приводит к возникновению отёков и, в крайних случаях, к угрожающему жизни состоянию – полиорганной недостаточности (ПОН).

Клеточные механизмы взаимодействия активированных лейкоцитов и эндотелия на сегодняшний день довольно подробно, изучены и описаны молекулярными биологами [216]. На начальном этапе взаимодействия активированных лейкоцитов с эндотелием происходит свободное слипание между белками-селектинами на их поверхности (Е- селектин и Р- селектин на эндотелии и L-селектин на нейтрофилах) и этот процесс назван лейкоцитарным роллингом [213]. Вторая фаза рекрутмента лейкоцитов связана с активацией различных интегринов (гетеродимерных трансмембранных белков) на поверхности лейкоцитов, обеспечивающих их взаимодействие на поверхности эндотелиоцитов с молекулами клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) , активированных провоспалительными цитокинами. Эта фаза названа лейкоцитарной адгезией [48]. Проникновение

лейкоцитов через эндотелиальный барьер (фаза трансмиграции лейкоцитов) обеспечивается молекулами PECAM-1 на межэндотелиальных контактах и CD99 на поверхности лейкоцитов [197, 237]. Эндотелиальные межклеточные контакты выполняют важнейшую роль в поддержании целостности сосудов. Повышение проницаемости эндотелия под действием провоспалительных цитокинов (ФНО, интерлейкины-1, -8, -12.) происходит за счет реакций фосфорилирования и убиквитинилирования основных белковых компонентов адгезивных межклеточных контактов (VE-кадгерина, окклюдина, клаудина).

В последние годы важнейшее значение в обеспечении целостности эндотелиального барьера отводится гликокаликсу. На сегодняшний день известно, что здоровый сосудистый эндотелий покрыт слоем гликокаликса, который представляет собой сеть гликопротеинов и протеогликанов, связанных с мембраной эндотелиоцитов, обращенных в просвет сосуда [225, 54].

Количественно наиболее значимые части эндотелиального гликокаликса — это трансмембранные синдеканы и заякоренные на мембране глипиканы, боковые цепи которых несут гепарансульфат (ГС) или хондроитин сульфат (ХС) [194]. Вместе с прикрепленными цепями гиалуроновой кислоты (ГК) и белками плазмы эти элементы составляют поверхностный слой эндотелия толщиной приблизительно в 1 мкм [221]. Также существует множество функционально важных молекулярных компонентов, таких как молекулы клеточной адгезии, расположенные внутри эндотелиального гликокаликса [218, 55]. В экспериментальных условиях даже частичное ферментативное разрушение белков гликокаликса приводило к усилению фильтрации и развитию интерстициального отека [165]. Было показано, что наибольшее влияние на целостность ГК оказывают хирургический стресс, ишемия-реперфузия, гиперволемиа и СВР, сопровождающаяся выбросом цитокинов и гипергликемией [71]. В целом, неповрежденный эндотелиальный гликокаликс играет важную роль

не только как барьер, снижающий проницаемость макромолекул, но также уменьшает способность лейкоцитов и тромбоцитов к адгезии на сосудистой стенке [195, 261].

Понимание молекулярных механизмов функционирования эндотелиального барьера при системном воспалении поможет, как нам представляется, разработать патогенетически обоснованную лечебную стратегию для нивелирования отрицательных эффектов агрессивного цитокинового каскада при стерильном воспалении [283]. Изученные на сегодняшний день механизмы, обеспечивающие защитные эффекты ингаляционных анестетиков, позволяют нам обосновать применение севофлурана для защиты эндотелиального барьера и, соответственно, профилактики органной недостаточности. [100].

Серия исследований на животных показала, что ИА уменьшают адгезию лейкоцитов к эндотелию в моделях экспериментального сепсиса и ишемии-реперфузии. [226, 160, 159, 74].

Количество лейкоцитов рекрутированных в ткани определяется балансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. В эксперименте, изучавшем прижизненную микроскопию мезентериального кровообращения в модели ЛПС-индуцированного сепсиса было показано, что воздействие изофлурана в дозе 1 МАС увеличивало скорость лейкоцитарного роллинга, что приводило к нарушению их адгезии и трансмиграции. [119]. Другое исследование показало, что у нейтрофилов, обработанных 1 МАС севофлурана или изофлурана, снижается способность к адгезии к эндотелиальным клеткам (HUVEC) пупочной вены человека, что явилось основанием для более пристального изучения белков $\beta 2$ -интегринов на поверхности лейкоцитов [190].

Большой интерес представляют полученные данные о протекторных эффектах севофлурана на эндотелиальный гликокаликс. Недавние экспериментальные исследования на модели ишемии-реперфузии, впервые

показали, что применение севофлурана в дозе 2 об.% уменьшает потерю гликокаликсом гепарансульфата (ГС) и хондроитинсульфата (ХС), тем самым снижая способность лейкоцитов и тромбоцитов к адгезии на эндотелии [49, 70].

В 2016 году была опубликована работа, целью которой было оценить степень потери гликокаликсом ГК в период ишемии/реперфузии, а также изучить влияние севофлурана на проницаемость гликокаликса [72]. Исследование было выполнено на высоко стандартизированной и хорошо изученной модели: изолированного (перфузируемого по Лангендорфу), спонтанно бьющегося сердца морской свинки. Это исследование показало, что применение севофлурана в концентрации 1 МАК до ишемии и на протяжении ранней реперфузии оказывает защитное действие на эндотелий и практически вдвое уменьшает потерю гликокаликсом ГК и накопление в интерстиции воды и ГЭК 130, использованного как маркера проницаемости эндотелия для макромолекул. Авторы делают вывод, что поскольку проницаемость сосудов микроциркуляторного русла зависит от двойного барьера, эндотелиальный гликокаликс помимо собственных защитных функций еще и способствует сохранности целостности эндотелиального барьера.

Первое клиническое исследование показавшее выраженное противовоспалительные эффекты севофлурана было выполнено Kawamura и соавт. в 2006 году у пациентов после операций АКШ с ИК. Севофлуран подавлял продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, но не ИЛ-10. Авторы предположили, что изменения баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, может быть одним из наиболее важных механизмов защиты миокарда, вызванной севофлураном. [140].

Клиническое исследование выполненное в абдоминальной хирургии также подтвердило противовоспалительные эффекты севофлурана. [99]

В тоже время ряд авторов отметили снижение фагоцитарной активности лейкоцитов при торакальных и ортопедических операциях [146],

Поэтому резонно возникает вопрос: а не приведет ли применение ИА к росту числа инфекционных осложнений? На сегодняшний день убедительных данных за их увеличение нет.

1.4 Заключение литературного обзора

Галогенсодержащие препараты (Г А) являются безусловными лидерами по частоте использования в анестезиологии. Это обусловлено их эффективностью, безопасностью и удобством для практического применения. В последнее десятилетие большинство исследований в данной области посвящены изучению «неанестетических» эффектов ингаляционной анестезии.

Открытый в 1986 году Мюррей и соавт. феномен ишемического preconditionирования—естественный и универсальный механизм защиты клетки от гипоксии. По аналогии, позже обнаруженный феномен кардиопротекции в результате предварительного воздействия Г А, получил наименование «анестетическое preconditionирование». Имеющиеся на сегодняшний день результаты экспериментальных исследований дают основания полагать, что отличие анестетического и ишемического preconditionирования заключается только в характере инициирующего сигнала, основные же пути реализации процессов являются общими.

Для защиты клетки от гибели, сопряженной с ишемическим повреждением ткани, необходимо предотвратить активацию гигантской МП, универсальным регулятором проницаемости которой является киназа гликогенсинтазы тип - 3 β . Именно на ней замыкается множество защитных сигнальных путей, реализуемых на уровне клетки. Ингибирование ее активности (при фосфорилировании аминокислоты серина в 9 положении полипептидной цепи) препятствует индукции митохондриальной проницаемости и приводит к торможению программируемой гибели клетки по пути апоптоза.

Данные литературного обзора позволяют предположить, что защитные эффекты севофлурана, также могут осуществляться через инактивацию (фосфорилирование) ГСК-3 β , и в экспериментальных условиях возможно разработать методику его применения для реализации АПК. На сегодняшний день все данные о клинической эффективности АПК галогенсодержащими анестетиками относятся к кардиохирургии. В тоже время, отсутствует общепринятая точка зрения как по способу применения севофлурана, так и его дозы, инициирующей процесс анестетического прекондиционирования. При некардиальных операциях данные о наличии органопротекторных свойств у ингаляционных анестетиков, по сравнению с внутривенными, наиболее противоречивы. Ряд мета-анализов и РКИ не выявили значимых различий в кардиопротективном действии севофлурана или десфлурана и внутривенных анестетиков в некардиальной хирургии. В тоже время некоторыми авторами было отмечено, что защитные свойства ИА анестетиков могут проявляться у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений. Данные, приведенные в настоящем обзоре, демонстрируют исключительную уязвимость защитного каскада ИПК и АПК и его зависимость от медикаментов, используемых для лечения сопутствующих заболеваний, а также препаратов, используемых для ТВА. Возможно, что кетамин, пропофол и барбитураты должны быть исключены из схемы общей анестезии. В этом случае единственной альтернативой, позволяющей реализовать органопротекторный эффект ГА, является метод ИИПА (ингаляционная индукция и поддержание анестезии).

Все вышеизложенное и послужило основанием к проведению настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 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 $200,8 \pm 11,1$ 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.

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

Работа выполнена на 55 белых крысах-самцах в весенний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца [25].

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 эпинефрин, «Московский эндокринный завод») в дозе 0,1 мг/кг. Животные были разделены на 9 групп. Первые пять групп животных были отобраны для острого эксперимента. Следующие 4 группы после оживления

наблюдались в виварии, и на 7-е сут после внутрибрюшинного введения хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела животные были декапитированы и у них был извлечен мозг для последующего гистологического анализа.

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

Животных **2 группы** (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.

Крысам **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.

Изъятие материала

После выведения животного из эксперимента, производилась краниотомия, головной мозг быстро и аккуратно извлекался и помещался в охлажденную до -4°C чашку Петри, измельчалось скальпелем (Paragon, Англия) в течение 30 секунд. Гомогенат заворачивали в тонкую фольгу вместе с промаркированным пергаментом и помещали в термос,

заполненный сухим льдом, для последующего исследования фермента ГСК-3-бета методом иммуноблотинга.

Крысам **6 группы** (n=10) за 10 мин до моделирования клинической смерти вводили внутривентриально 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, что позволяло создавать концентрацию севофлурана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0–2,5 МАК. Затем моделировали остановку кровообращения в организме.

Животные **групп 8 и 9** являлись ложнооперированными: крысам **группы 8** (n=5) вводили внутривентриально 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 крезильным фиолетовым по Нисслю. Количественная оценка тяжести постреанимационных изменений нейрональных популяций производилась путем морфометрического анализа [1]. Для 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

Исследование фермента ГСК-3-бета методом иммуноблоттинга

Определение концентрации белка.

Определение концентрации белка в гомогенатах ткани во всех опытах выполнялось по методу, описанному Р.К. Smith [186] и основанному на колориметрической реакции бицинхониновой кислоты с белками. Для определения использовали раствор следующего состава: натриевая соль бицинхониновой кислоты (Sigma Chemical Co., США), Na виннокислый (Sigma Chemical Co., США), NaHCO_3 0,95% (реагент А) и $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ 4% (реагент В). Раствор для определения готовили непосредственно перед измерением концентрации белка, смешивая исходные реагенты А и В в соотношении 50:1. К аликвоте 50 мкл анализируемого образца добавляли 1 мл раствора для определения, перемешивали и инкубировали 30 мин при 37 градусах по С, после чего определяли оптическую плотность раствора при 562 нм в акриловой кювете на спектрофотометре Hitachi-557 (Hitachi Ltd., Япония).

Концентрация белка в анализируемом образце определялась по калибровочной кривой с помощью программного обеспечения SigmaPlot 2000. В качестве стандарта для построения калибровочной кривой использовался коммерческий препарат бычьего сывороточного альбумина («Fermentas») с концентрацией 2 мг/мл.

Вестерн-блоттинг

Электрофорез белков проводили в 12,5% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по U. K. Laemmli [150]. Образцы митохондрий растворяли в буфере, содержащем 0,125 М Трис-НCl (рН 6,8), 4% додецилсульфата натрия (Sigma Chemical Co., США), 20% глицерина, 0,005% бромфенола синего (Sigma Chemical Co., США) и 10% 2β-меркаптоэтанола (Merck, Германия). Образцы кипятили 2 мин на водяной

бане и вносили в лунки геля. Для приготовления разделяющего геля использовали 30% смесь акриламида (Sigma Chemical Co., США) и бис-акриламида (Sigma Chemical Co., США) (37,5:1) которую разводили до 12,5% 1,5 М Трис-HCl буфером (pH = 8,8) и водой до конечной концентрации Трис-HCl 375 мМ. В смесь также добавляли додецилсульфат натрия до 0,1%, персульфат аммония (Sigma Chemical Co., США) до 0,1% и ТЕМЕД (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, Acros, Бельгия) до 0,1%. Для приготовления концентрирующего геля 30% смесь акриламида и бис-акриламида разводили до 5% 1 М Трис-HCl буфером (pH = 6,8) и водой до конечной концентрации Трис-HCl 125 мМ. В смесь также добавляли 0,1% додецилсульфата натрия, 0,1% персульфат аммония и 0,1% ТЕМЕД. В работе использовали стекла 8x10 см со спейсерами толщиной 1 мм. Для проведения электрофореза использовали Трис-глициновый электродный буфер, содержащий 25 мМ Трис-HCl, 192 мМ глицин, 0,1% додецилсульфата натрия, pH = 8,3. Электрофорез проводили при постоянном токе 10 мА в режиме концентрирования и 15 мА в режиме разделения. По окончании электрофореза переносили белки на PVDF мембрану (Amersham Pharmacia Biotech, Объединенные Королевства). Перенос проводили полусухим методом в течение 2 ч при 200 мА, 20 V. Качество переноса оценивали окрашиванием части геля и окрашиванием мембраны 2% раствором Ponceau (Sigma Chemical Co., США). Мембраны блокировали 12 ч при + 4°C в трис-буферной среде (Sigma Chemical Co., США), содержащем 5% обезжиренного сухого молока. Затем мембраны промывали трис-буферной средой 3 раза по 10 мин и инкубировали 2 ч при комнатной температуре с первичными антителами (против гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета или фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета) в разведении 1:1000 в трис-буферной среде, содержащем 0,5% бычьего сывороточного альбумина («Calbiochem») и 0,01% Tween-20 («Sigma Chemical Co.»). Мембраны три раза по 15 мин промывали в TBS, содержащем 0,01% Tween-20 и инкубировали 1 ч с

вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена, в разведении 1:10000 в трис-буферной среде, содержащем 0,01% Tween-20. После финальной отмывки от несвязанных антител, полосы детектировали с помощью хемилюминесцентного субстрата пероксидазы хрена ECL (Enhanced chemiluminescence system, Amersham Pharmacia Biotech, Бельгия). Хемилюминесценция детектировалась на фотопленку Kodak Professional T-MAX P3200 TMZ 135-36 (Kodak, США). Изображение оцифровывали на сканере Epson Perfection V750 Pro (Seiko Epson Corp., Япония) и анализировали с помощью программы ImageJ.

Содержание фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета выражали в относительных единицах (отн. ед.).

При обработке результатов вычислялись средние и ошибки средних для выборок. При сравнении характеристик массивов использовались как параметрические (Аноva), так и непараметрические (Вилкоксона-Манна-Уитни) критерии различий между выборками.

2.1.2 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 путем пережатия сосудистого пучка сердца [26].

Полную остановку кровообращения в организме осуществляли введением в грудную полость Г-образного крючка с последующим подведением прижимающей части под сердце к сосудистому пучку и прижатием его к груди. У анестезированной, согласно группе исследования и фиксированной на препаровочном столе крысы, с верхней половины грудной клетки в области грудины срезали небольшой участок кожи (1–2 см), обнажая поверхностные мышечные слои для лучшего определения анатомических ориентиров. ИВЛ прекращали, интубатор не удаляли. Крючок вводили в грудную полость на уровне второго межреберья

справа по парастеральной линии с направлением оси держателя параллельным позвоночнику. Затем держатель поворачивали в положение, перпендикулярное оси позвоночника и с направлением конца крючка каудально. Крючок мягко опускали вниз до упора, затем поворачивали по оси держателя налево (против часовой стрелки) прижимающую часть, подводя ее под основание сердца. Таким образом, над прижимной частью оказывался весь сосудистый пучок сердца. Далее держатель поднимали вверх, перпендикулярно грудины до упора. Одновременно, с целью максимального опорожнения камер сердца от оксигенированной крови, осуществляли аккуратное, но интенсивное давление на левую половину грудной клетки по направлению к позвоночнику. Сосудистый пучок оказывался пережатым между внутренней поверхностью грудины и прижимной частью крючка. Кровообращение в организме полностью прекращалось, что подтверждалось по развивающейся в первую минуту от пережатия кратковременной агонии: агональные инспираторные попытки, вялые единичные движения конечностей. Начинали отсчет 10 минут этапа ишемии (клинической смерти).

Пережатие сосудистого пучка и давление на левую половину грудной клетки продолжали в течение 5 минут, после чего прекращали и извлекали крючок.

По истечении 10 минут от начала клинической смерти начинали реанимацию: в интубатор вводили адреналин (эпинефрин, Московский эндокринный завод) 100 мкг/кг, запускали секундомер и возобновляли ИВЛ воздухом в режиме нормовентиляции. Затем немедленно начинали непрямой массаж сердца, осуществляя равномерные аккуратные удары в центр грудины с силой, достаточной для компрессии грудной клетки на 1/3 от ее переднезаднего размера, с частотой не менее 400 в минуту. Непрямой массаж сердца производили до восстановления сердечной деятельности либо в течение 3 минут от начала реанимации. Восстановление сокращений сердца оценивали пальпаторно, как описано ранее, каждые 10 секунд. По

истечении 3 минут безуспешных реанимационных мероприятий, последние прекращались в виду нецелесообразности и животное исключалось из группы исследования. При появлении сердечных сокращений, непрямой массаж прекращали, фиксировали время восстановления сердечной деятельности и начинали отсчет 5 минут этапа реперфузии. Срок остановки кровообращения составлял 10 минут. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом “Animal Respirator” фирмы “SMT Geratehandel”.

На протяжении каждого экспериментального протокола оценивались:

1. ЧСС и сила сокращений сердца — субъективно пальпаторно одним и тем же исследователем, путем наложения подушечек большого и среднего пальца на переднюю поверхность грудной клетки животного вдоль оси тела;

2. Роговичный рефлекс — закапыванием по одной капле теплого раствора NaCl 0,9% (ОАО «Верофарм») в каждый глаз животного. Сокращение век в ответ на раздражение хотя бы с одной стороны, расценивалось как «наличие роговичного рефлекса»;

3. Реакция на боль — сдавливанием кончика хвоста животного. Любая двигательная реакция или асинхронная инспираторная попытка в ответ на болевое раздражение расценивалась как «наличие реакции на боль»;

Животные были разделены на **4 группы**. Крысам **группы 1** группы за 10 минут до моделирования клинической смерти вводили внутривенно 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 ложнооперированными: крысам группы 3 вводили внутривентриально 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 [25, 33]. Для исследования врожденных форм поведения всех ложнооперированных и реанимированных животных на 4-е сутки после оживления тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте, позволяющем животному выбрать стратегию поведения. В этом тесте в течение 5 минут регистрировали горизонтальную двигательную активность (число пересеченных секторов в закрытых рукавах лабиринта), число вертикальных стоек, число свешиваний и выходов в освещенное пространство — показателей, характеризующих уровень тревожности, число груминговых реакций [7].

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

Группа «К» (n=5). Животному вводили внутривентриально приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть тонкой силиконовой трубкой, осуществляли ИВЛ аппаратом Animal Respirator Advanced 4601-1 (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Германия) атмосферным воздухом в режиме нормовентиляции в течение 15 минут. После этого ИВЛ прекращали, крысу

экстубировали и выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Далее производили изъятие материала.

1. **Группа «П»** (n=5). Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, осуществляли ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуру в дозе 5 мг/кг. По истечении 15 минут, ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

2. **Группа «ИИПА»** (n=5). Морду интактного животного помещали в стеклянный сосуд объемом 5 мл, содержащий ватный тампон, смоченный в севофлуране. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть и начинали ИВЛ по описанной ранее методике. Одновременно начинали введение севофлурана в контур ИВЛ непосредственно перед интубатором в дозе 100 мкл/мин, что позволяло создать концентрацию анестетика на выдохе (Et_{sev}) около 2–2,5 МАК — этап моделирования АПК. Длительность введения севофлурана составляла 15 минут для каждого животного. После этого ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала;

3. **Группа «ТВА+ИИПА 15 мин»** (n=5). Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, начинали ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуру в дозе 5 мг/кг, затем по истечении 15 минут после введения, моделировали прекодиционирование севофлураном по описанной методике. По

истечении 15 минут прекондиционирования, ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

4. Группа «ТВА+ИИПА 40 мин» (n=5). Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, начинали ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропופол-липуро в дозе 5 мкг/кг, затем по истечении 40 минут моделировали прекондиционирование севофлураном по описанной методике. По окончании процедуры прекондиционирования ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

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

Животные были разделены на 4 группы. **Группа «1» (n=5).** Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть тонкой силиконовой трубкой, осуществляли ИВЛ аппаратом Animal Respirator Advanced 4601-1 (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Германия) атмосферным воздухом в режиме нормовентиляции в течение 15 минут. После этого ИВЛ прекращали, крысу экстубировали и выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Далее производили изъятие материала.

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, переводили на ИВЛ воздухом и 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, 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. По окончании процедуры прекардионирования ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

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

Эффекты анестетического прекардионирования миокарда севофлураном и влияние на изучаемый процесс пропофола были изучены в остром эксперименте на 60 самцах белой беспородной крысы весом $200,8 \pm 11,1$ 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:

1. **Группа «К»** (n=5). Животному вводили внутривентриально приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть тонкой силиконовой трубкой, осуществляли ИВЛ аппаратом Animal Respirator Advanced 4601-1 (TSE Technical & Scientific Equipment GmbH, Германия) атмосферным воздухом в режиме нормовентиляции в течение 15 минут. После этого ИВЛ прекращали, крысу экстубировали и выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Далее производили изъятие материала;

2. **Группа «П»** (n=5). Животному вводили внутривентриально приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, осуществляли ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуру в дозе 5 мг/кг. По истечении 15 минут, ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

3. **Группа «ИИПА»** (n=5). Морду интактного животного помещали в стеклянный сосуд объемом 5 мл, содержащий ватный тампон, смоченный в севофлуране. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть и начинали ИВЛ по описанной ранее методике. Одновременно начинали введение севофлурана в контур ИВЛ непосредственно перед интубатором в дозе 100 мкл/мин, что позволяло создать концентрацию анестетика на выдохе (Et_{sev}) около 2-2,5 МАК – этап моделирования АПК. Длительность введения севофлурана составляла 15 минут для каждого животного. После этого ИВЛ прекращали, крысу

экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала;

4. **Группа «И/Р»** (n=10). Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали на препаровочном столе в положении на спине, трахею интубировали через пасть, осуществляли ИВЛ по описанной методике. По истечении 15 минут ИВЛ прекращали, моделировали клиническую смерть в течение 10 минут, после чего реанимировали и начинали отсчет 5 минут этапа реперфузии. Затем ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала;

5. **Группа «ИИПА+И/Р»** (n=10). Морду интактного животного помещали в стеклянный сосуд объемом 5 мл, содержащий ватный тампон, смоченный в севофлуране. После достижения достаточной глубины анестезии, крысу фиксировали, интубировали трахею, начинали ИВЛ и моделировали АПК севофлураном по описанной методике. По истечении 15 минут прекондиционирования, ИВЛ прекращали, моделировали клиническую смерть в течение 10 минут с последующей реанимацией и 5 минутной реперфузией. После этого ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

6. **Группа «ТВА+И/Р»** (n=10). Животному вводили внутривенно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, осуществляли ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуру в дозе 5 мг/кг. По истечении 15 минут, ИВЛ прекращали, моделировали клиническую смерть в течение 10 минут с последующей реанимацией и 5 минутной реперфузией. После

этого ИВЛ прекращали, крысу экстубировали, выводили из эксперимента и производили изъятие материала.

7. Группа «ТВА+ИИПА 15 мин» (n=10). Животному вводили внутрибрюшинно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, начинали ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуро 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.

8. Группа «ТВА+ИИПА 40 мин» (n=10). Животному вводили внутрибрюшинно приготовленный непосредственно перед введением хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. После достижения достаточной глубины анестезии, фиксации крысы и интубации трахеи, начинали ИВЛ по описанной методике. Одновременно выделяли правую внутреннюю яремную вену, пунктировали ее тонкой иглой и вводили пропофол-липуро 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.

На протяжении каждого экспериментального протокола оценивались:

1. ЧСС и сила сокращений сердца — субъективно пальпаторно одним и тем же исследователем, путем наложения подушечек большого и среднего пальца на переднюю поверхность грудной клетки животного вдоль оси тела;

2. Роговичный рефлекс — закапыванием по одной капле теплого раствора NaCl 0,9% (ОАО «Верофарм») в каждый глаз животного.

Сокращение век в ответ на раздражение хотя бы с одной стороны, расценивалось как «наличие роговичного рефлекса»;

3. Реакция на боль — сдавлением кончика хвоста животного. Любая двигательная реакция или асинхронная инспираторная попытка в ответ на болевое раздражение расценивалась как «наличие реакции на боль».

Изъятие материала

После выведения животного из эксперимента, производилась торакотомия, сердце быстро и аккуратно извлекалось и помещалось в охлажденную до -4°C чашку Петри, измельчалось скальпелем (Paragon, Англия) в течение 30 секунд. Гомогенат заворачивали в тонкую фольгу вместе с промаркированным пергаментом и помещали в термос, заполненный сухим льдом.

2.2 КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

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

Общая характеристика больных и методы исследования

Исследование проведено у 100 больных с оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ 67, Военного Госпиталя г. Голицино в 2014–2016 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 65 лет 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.

В указанный период времени 179 больных соответствовали критериям включения. Однако в дальнейшем в исследование были рандомизированы 100 пациента, подписавших информированное согласие (рис. 3).



Рисунок 3. Количество пациентов, включенных в исследование

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы:

1. ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила.
2. Основная (исследуемая группа) ИИПА на основе севофлурана, которая как предполагалось, должна была обеспечить и анестетическую кардиопротекцию.

Таблица 1. Дозы препаратов, использованных для вводного наркоза/поддержания анестезии

Севофлуран	ТВА на основе пропофола и фентанила
Севофлуран 0,9 – 1,2/1,2+0,3 МАК	
Пропофол	2, 2 +0,9 мг·кг ⁻¹

		$^{1/3,7+1,1}$	$\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}$
		$^1\cdot\text{час}^{-1}$	
фентанил	$1 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{час}^{-1}$	4	$\text{мг}\cdot\text{кг}/2,4+1,0$
			$\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{час}^{-1}$
Нимбекс	$0,05 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}/0,04+0,01$		
	$\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{час}^{-1}$		

Таблица 2. Некоторые антропометрические и демографические данные исследованных больных

	ТВА	ИИПА	Значимость различий, р
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 гипертоническая болезнь	35 (73%)	41(79%)	0,64
Пересмотренный индекс Lee >3	10 (20%)	8 (15%)	0,69
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 (перенесенные в анамнезе ТИА и инсульт)	6 (13%)	8 (15%)	0,99

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 3. Нозологические формы заболеваний

.	ТВА	ИИПА	Значимость различий, р
Калькулезный холецистит	13	11	>0.5
Доброкачественные и злокачественные новообразования желудка	5	5	>0.5
Миома матки	6	12	>0.5
Грыжа передней брюшной стенки	5	5	>0.5
Деформирующий коксартроз	8	6	>0.5
Аденома предстательной железы	4	7	>0.5
Злокачественные новообразования толстой кишки	7	6	>0.5

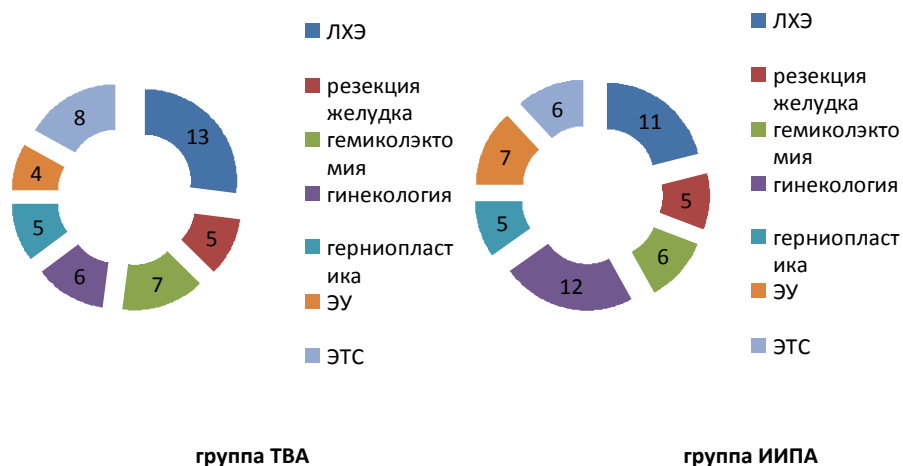


Рисунок 4. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

Примечание: ЭУ – эндоскопическая урология; ЭТС – эндопротезирование тазобедренного сустава.

Предоперационная подготовка

Все больные, получавшие β -блокаторы в предоперационном периоде, продолжают прием препаратов до дня операции и возобновят его сразу после снятия ограничений на прием жидкости перорально.

Таким же образом планируется поступать и с аспирином. Алгоритм назначения или отмены блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и т. д. выбран в соответствии с рекомендациями ECA/ESA 2014 [147].

Анестезия

Всем больным проводилась стандартная премедикация в палате за полчаса до транспортировки в операционную введением 10 мг реланиума внутримышечно. В операционной до начала индукции установлен катетер в эпидуральное пространство на уровне Th₁₀–L₁ позвонков для послеоперационного обезболивания. Для получения убедительных данных о нахождении катетера в эпидуральном пространстве вводили тест-дозу местного анестетика (лидокаин 30–50 мг) в течение 3–5 мин

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

В группе (ИИПА) проводилась 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 МАК) 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 снижали 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 CMV. 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 газовой-наркотической смеси и конце выдоха.

Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой

Выбраны следующие целевые показатели:

1. BIS 40–60 ед. Регулируется болюсами пропофола (20 мг, при превышении порога в 60 ед.) и увеличением или уменьшением Et_{anesth} в зависимости от метода анестезии.

2. ЧСС 50–90 уд./мин. При превышении указанных значений и неэффективности инфузионной терапии возможно подключение дозированной инфузии эсмолола; если ЧСС снижается до 50 уд./мин и менее, то применить повторяющиеся болюсы атропина и (или) временную чреспищеводную ЭКС.

3. АД_{ср} 65–90 мм рт. ст. При превышении указанных значений прежде всего необходимо обратить внимание на BIS (см. пункт 1) и использовать болюсы фентанила (50–100 мкг). Если АД_{ср} снижается до уровня менее 65 мм рт. ст., то необходимо провести инфузионную пробу с нагрузкой (болюс стерофундина 4 мл/кг), при отсутствии эффекта подключить инфузию добутамина с начальной скоростью 5 мкг/кг/мин. По окончании операции все пациенты будут помещены в палату интенсивной терапии (ПИТ). Будет использована идентичная тактика проведения

инфузионной терапии в обеих группах: стерофундин с начальной скоростью 2–5 мл/кг/ч. Обезболивание в послеоперационном периоде планируется проводить на базе продленной эпидуральной анальгезии 0,2% раствором ропивакаина в рекомендованной дозе 12–28 мг/ч в комбинации с использованием лорноксикама (Ксефокам, Nyscomed; Австрия), который предполагается вводить «по требованию» в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно. Оценка по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) во время пребывания в ПИТ не должна превышать 3 баллов. При неэффективности монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами планируется добавлять болюсы морфина 10 мг подкожно.

Оценка готовности пациента для перевода из ПИТ в палату общехирургического отделения

Для определения времени готовности пациента к переводу из ПИТ в палату общехирургического отделения будет применена модифицированная шкала J. A. Aldrete (1970) [47], основные принципы которой изложены ниже:

1. Больной полностью ориентирован, правильно называет фамилию, адрес, номер домашнего телефона.
2. Больной поднимает голову, руки, самостоятельно поворачивается в постели (может самостоятельно перейти с кровати на каталку).
3. Отсутствует болевой синдром (менее 3 баллов по числовой-рейтинговой шкале).
4. Нет нарушений дыхания (отсутствует необходимость в проведении ИВЛ или ВИВЛ), кровообращения (отсутствует необходимость в проведении инотропной терапии).
5. Отсутствуют признаки послеоперационного делирия и ажитации.

Критерии выписки из стационара

Решение о возможности выписки из стационара принимается хирургами без участия врачей анестезиологов-реаниматологов. Минимальный срок пребывания в стационаре определяется внутренними

нормативами лечебных учреждений, проводящими исследование, в соответствии с критериями ФОМС; превышение этого срока будет свидетельствовать о возникновении осложнений. Основными критериями считаются: стабильность гемодинамики и сердечного ритма, отсутствие раневой инфекции, повышения температуры, нормализация перистальтики кишечника, способность к самообслуживанию.

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 TnT определяли только на 3-ем этапе исследования

Ишемия миокарда в периоперационном периоде при Холтеровском мониторинге в течение суток, определена в соответствии с руководством. АСС/АНА по мониторингу ЭКГ, как девиация сегмента ST длительностью не менее одной минуты [79].

Гидробаланс к окончанию операции рассчитывали как разницу между объемом введенных инфузионных сред и диурезом, к окончанию 1-го послеоперационного дня – как разницу между объемом введенных инфузионных сред и диурезом, а также кровопотерей.

Годовая летальность определена как смерть по любым причинам в течение года после хирургического вмешательства.

Индекс вазопрессорно-инотропной поддержки (IS) рассчитывали по формуле:

$\text{Добутамин (мкг/кг/мин)} + \text{Допамин (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{Адреналин (мкг/кг/мин)} + 100 \times \text{Норадреналин (мкг/кг/мин)} + 10 \times \text{Мезатон (мкг/кг/мин)}$ [278].

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.

Нарушения ритма сердца определены как любые клинически значимые нарушения ритма, возникающие в послеоперационном периоде (фибрилляция предсердий, потребность во временной или постоянной электрокардиостимуляции, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Острая почечная недостаточность определена как увеличение сывороточного содержания креатинина в 1,5 раза и более или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% и более или снижение темпа мочевыделения менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов и более [58].

Продолжительность ИВЛ была определена как промежуток времени с момента поступления пациента в палату интенсивной терапии до экстубации.

Фиксировали необходимое время пребывания в ПИТ и стационаре, частоту развития инфарктов и инсультов в ранние (до 30 суток) сроки после перенесенной операции, 30-ти дневную и годовую летальность.

2.2.2 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 с оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ 67, 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 равно 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 сульфаниламочевины;
3. Повторная операция во время пребывания в стационаре;
4. Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

В указанный период времени 125 больных соответствовали критериям включения. Однако в дальнейшем в исследование были рандомизированы 105 пациентов, подписавших информированное согласие (рис. 5).

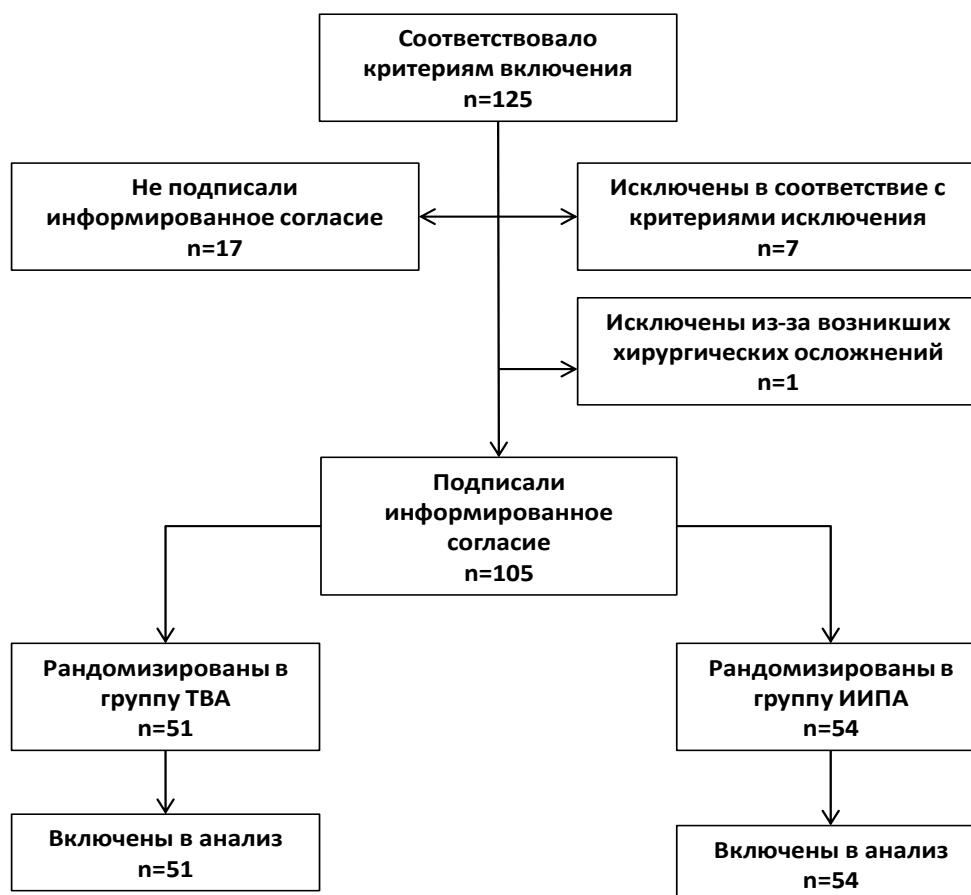


Рисунок 5. Количество пациентов, включенных в исследование

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы:

1. ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила.
2. Основная (исследуемая группа) ИИПА на основе севофлурана которая, как предполагалось, должна была обеспечить и анестетическую кардиопротекцию.

Общая характеристика больных сравниваемых групп представлена в таблице 4.

Таблица 4. Характеристика больных сравниваемых групп

Критерий	Группа ТВА	Группа ИИПА	Значимость отличий, р
п	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%	>0,5
Сопутствующая ХОБЛ	10%	12%	>0,5
β -блокаторы	45 (88%)	44 (81%)	>0,5
Ингибиторы АПФ	28 (36%)	25 (34%)	>0,5

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 5. Нозологические формы заболеваний

	ТВА	ИИПА	Значимость различий, р
Злокачественные новообразования желудка	7	7	>0.5
Опухоли поджелудочной железы	9	9	>0.5
Аневризма брюшной аорты	9	10	>0.5
Деформирующий коксартроз	11	11	>0.5
Злокачественные новообразования предстательной железы и мочевого пузыря	5	6	>0.5
Злокачественные новообразования толстой кишки	10	11	>0.5

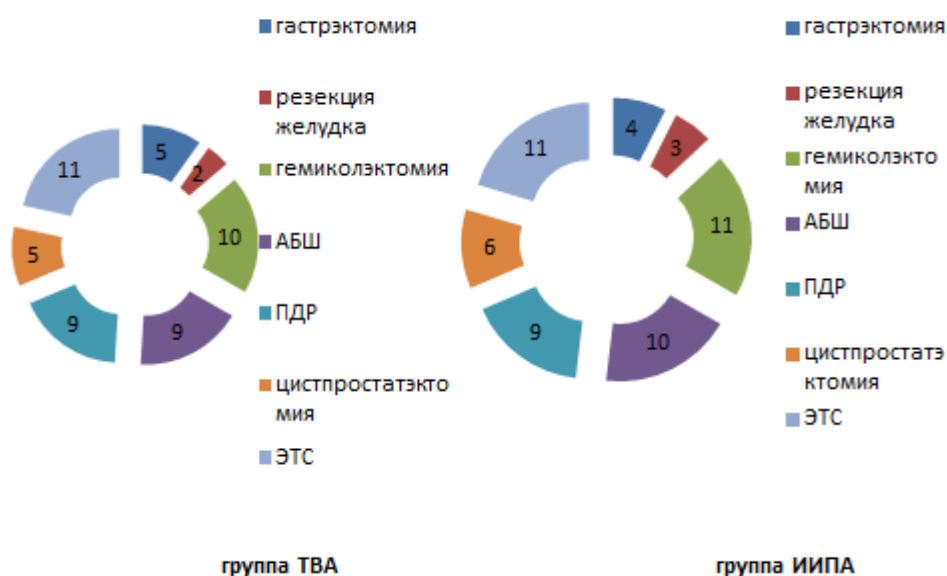


Рисунок 6. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

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

Предоперационная подготовка

Предоперационная подготовка больным группы высокого риска кардиальных осложнений выполнялась аналогично пациентам, включенным в пилотное исследование.

Анестезия

Всем больным проводилась стандартная премедикация и установка катетера в эпидуральное пространство аналогично пациентам, включенным в пилотное исследование.

В группе ТВА индукция анестезии проводилась по схеме, описанной в пилотном исследовании.

В группе (ИИПА) проводили ингаляционную индукцию анестезии на основе севофлурана и, учитывая опасность гипотонии у этой категории пациентов, концентрация севофлурана составила 4 об. % [263].

Ингаляционная индукция выполнялась по методике, описанной выше (пилотное исследование).

Поддержание анестезии проводилось на основе севофлурана при Et_{anesth} не менее 1 МАК (1,3–1,4 об. %) и фентанилом ($1,5 \pm 0,3$ мкг/кг/мин) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс $0,04 \pm 0,01$ мг/кг/ч). Всем пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме CMV. 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 газовой-наркотической смеси и конце выдоха. При проведении чреспищеводной эхокардиографии в 4-камерной проекции «методом дисков» (Simpson) будут определяться ФИЛЖ, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) и конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ). Для определения ФИЛЖТГ визуализируют поперечное сечение ЛЖ на уровне папиллярных мышц при трансгастральном положении датчика. ФИЛЖТГ вычисляется по формуле: $ФИЛЖТГ = 100\% \cdot (КДПЛЖТГ - КСПЛЖТГ) / КДПЛЖТГ$, где КДПЛЖ – конечно-диастолическая площадь ЛЖ, КСПЛЖ – конечно-систолическая площадь ЛЖ. МОК (минутный объем кровообращения) будет определяться по стандартной методике.

Таблица 6. Дозы препаратов, использованных для вводного наркоза/поддержания анестезии

	Севофлуран	ТВА на основе пропофола и фентанила
Доза анестетика	0,9–1,2 / $1,2 \pm 0,3$ МАК	$2,2 \pm 0,9$ мг·кг ⁻¹ / $3,7 \pm 1,1$ мг·кг ⁻¹ ·час ⁻¹
Фентанил	1 мкг·кг ⁻¹ ·час ⁻¹	4 мкг·кг/ $2,4 \pm 1,0$ мг·кг ⁻¹ ·час ⁻¹
Нимбекс	$0,05$ мг·кг ⁻¹ / $0,04 \pm 0,01$ мг·кг ⁻¹ ·час ⁻¹	

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.

2.2.3 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 с оперированных в клиниках ГБУЗ МО МОНИКИ, ГКБ № 67, Военного Госпиталя г. Голицино в 2012–2017 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 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.

Методы анестезии

Методом конвертов больные были рандомизированы на две группы в зависимости от предполагаемого варианта анестезии:

Тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола и фентанила ($n = 48$): вводный наркоз проводили последовательным введением пропофола и фентанила (табл. 5). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды). Поддержание анестезии осуществляли теми же препаратами.

«ИИПА» ($n = 55$) — больным данной группы на фоне инфузии фентанила ($1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$) проводили индукцию анестезии севофлураном, используя максимальную концентрацию препарата (Fianesth 4 об%) при потоке свежего газа 8 л/мин. После потери сознания дальнейшее насыщение проводили при Fianesth – 1,9-2,1 об% (1,5 МАК). Интубацию трахеи выполняли на 5–7 мин. индукции после болюса фентанила (2 мкг/кг) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс) под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40–50 отн.ед.). Поддержание анестезии проводить на основе севофлурана при Et_{anesth} не менее 1 МАК (1,3–1,4 об. %) и фентанила ($1,5 \pm 0,3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}$) на фоне тотальной миоплегии.

Дозы препаратов представлены в табл. 7

Таблица 7. Дозы препаратов, использованных для вводного наркоза/поддержания анестезии

	Севофлуран (индукция/поддержание)	ТВА на основе пропофола и фентанила (индукция/поддержание)
Севофлуран	0,9 – 1,2/1,1 + 0,3 МАК	
Пропофол		2,2 + 0,9 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} / 3,7 + 1,1$ $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$
фентанил	3 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1} / 1,4 + 0,6$ $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$	4 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} / 3,4 + 1,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ $\cdot \text{час}^{-1}$
Нимбекс	0,05 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} / 0,04 + 0,01$ $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$	0,15 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} / 0,14 + 0,03$ $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$

Всем пациентам проводили ИВЛ в режиме CMV аппаратом Fabius GS+ с интегрированным монитором Infinity M (Dräger, Германия).

Всем больным в режиме on line проводили мониторинг:

ЭКГ с подсчетом ЧСС; АД неинвазивным методом; SpO₂; объема вдоха/выдоха; FiO₂; EtCO₂; частоты дыхания (ЧД); содержания севофлурана на вдохе и конце выдоха.

Контроль BIS проводили прибором Aspect – 2000, Aspect med. inc. (США).

Транскраниальную оксиметрию проводили прибором Fore-Sight (Casmed, USA). «Эпизодом церебральной «гипоксемии» (событием) считали снижение SrO₂ на 3 мин и более до уровня на 20% ниже, наблюдаемого после индукции анестезии, до начала операции в условиях стабильной гемодинамики и SpO₂ 98% - 100%.

«Эпизод гипотонии» — снижение АДср более, чем на 20% от базального уровня в течение не менее 5 мин.

Для определения содержания белка S100b пробы венозной крови брали до индукции и далее через 24 и 48 часов после окончания операции [5] .

Некоторые антропометрические данные, физический статус и сопутствующие заболевания пациентов представлены в табл. 8.

Таблица 8. Некоторые антропометрические данные, физический статус и сопутствующие заболевания пациентов, включенных в исследование.

Критерий	ТВА	ИИПА	Значимость различий, р
Число больных	48	55	
Мужчины	26 (54%)	34 (62%)	0,53
Сопутствующая ишемическая болезнь сердца	62,5%	71,8%	0,43
Сопутствующая гипертоническая болезнь	83,3%	85,5%	0,97
Сопутствующая цереброваскулярная недостаточность	91,6%	92,7%	0,87
Сопутствующее ХОБЛ	12,5%	20,0%	0,45
Сопутствующее ХНЗЛ	25,0%	29,1%	0,81
ASA I	0	0	
ASA II	11,3%	26,4%	0,09
ASA III	88,7%	73,6%	0,09

Таблица 9. Нозологические формы заболеваний

	ТВА	ИИПА	Значимость различий, р
Калькулезный холецистит	12	9	>0.5
Злокачественные новообразования желудка	6	7	>0.5
Аневризма брюшной аорты	10	10	>0.5
Деформирующий коксартроз	10	12	>0.5
Злокачественные новообразования предстательной железы и мочевого пузыря	1	6	>0.5
Злокачественные новообразования толстой кишки	9	11	>0.5

Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций представлено на рис.7

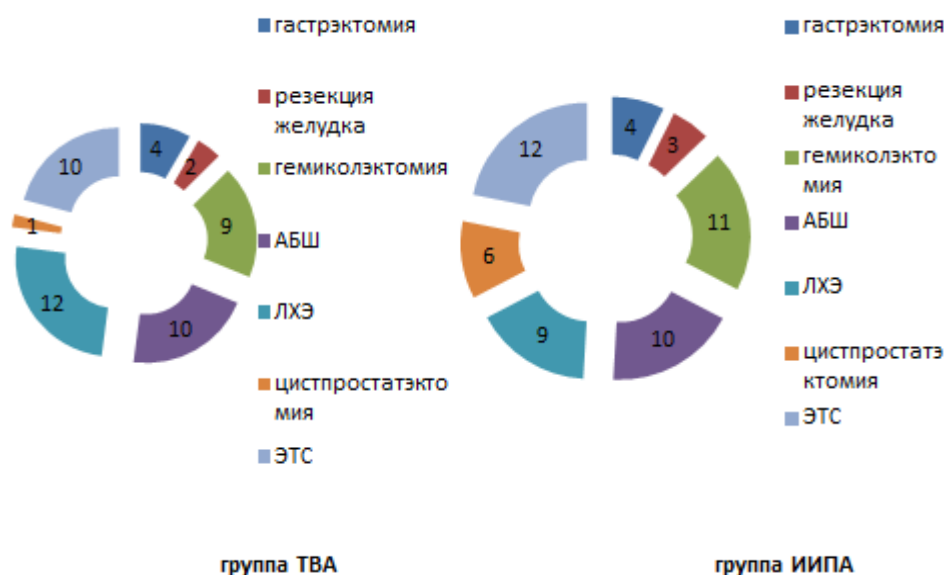


Рисунок 7. Спектр оперативных вмешательств в группах сравнения.

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

В послеоперационном периоде больные получали инфузионную и симптоматическую терапию в соответствии с требованиями лечения основного и сопутствующих заболеваний по единому лечебному стандарту.



Обезболивание: в первые сутки п/о морфин в дозе 10 – 20 мг/сутки, вторые-третьи сутки — морфин (0–15 мг/сутки) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами.

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 ICDSC (рис. 8, 9).

Тестирование проводили через 24 и 72 часа после операции.

Рисунок 8. Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) — метод оценки спутанности сознания в отделении реанимации

Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)		
Уровень сознания	Описание	Баллы
A	Нет ответа	Если кома (A) или ступор (B) оценка не производится
B	Ответ на интенсивную и повторную стимуляцию	
C	Ответ на слабую или умеренную стимуляцию	1 балл
D	Нормальный цикл бодрствования	0
E	Преувеличенный ответ на нормальную стимуляцию	1 балл
Невнимательность	Сложность при следовании инструкциям или быстрая истощаемость, отвлечение	1 балл
Дезориентация	Во времени, месте, в личности	1 балл
Галлюцинации - психоз	Клиническая манифестация или подозрительное поведение	1 балл
Психомоторная ажитация или торможение	Ажитация, требующая введения препаратов или замкнутость, заторможенность	1 балл
Неадекватная речь или поведение	Связана с событиями или ситуацией или бессвязная речь	1 балл
Нарушение цикла сон/бодрствование	Сон < 4 ч/сут, пробуждение по ночам, сон днем	1 балл
Флуктуация симптомов	Симптомы, наблюдавшиеся выше, перемежаются	1 балл

Рисунок 9. Проверочный лист для оценки делирия в отделении реанимации

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 нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом. Различия принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовались программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Логистическая регрессия и ROC-анализ использовались в настоящей работе для:

- оценки влияния независимых переменных и их совместного влияния на целевую/зависимую переменную.
- определения пороговых значений зависимых переменных при прогнозировании исхода (значения целевой/зависимой переменной).

В логистической регрессии использовали статистику хи-квадрат (разность между функциями правдоподобия нулевой и полной моделями, свидетельствующая о том насколько значимо независимые переменные модели влияют на зависимую).

В ROC-анализе определяли и анализировали площади под ROC-кривой, соответствующие различным зависимым переменным, и пороговые значения («порог отсечения», точка «cut-off») классификационных процедур.

При определении порогового значения использовали следующие критерии [40] :

1. Требование минимальной величины чувствительности (специфичности) модели. Например, нужно обеспечить чувствительность теста не менее 80%. В этом случае оптимальным порогом будет максимальная специфичность (чувствительность), которая достигается при 80% (или значение, близкое к нему "справа" из-за дискретности ряда) чувствительности (специфичности).
2. Требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (индекс Юдена), т.е. $Cut_off = \max (Se + Sp)$
3. Требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \sim Sp$: $Cut_off = \min |Se - Sp|$. где Cut_off - пороговое значение, Se -Чувствительность, Sp —Специфичность.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Опыты показали, что во всех исследованных сериях суммарное содержание гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета не менялось, оставаясь на уровне 80–90 отн. ед. (рис. 10, 11)

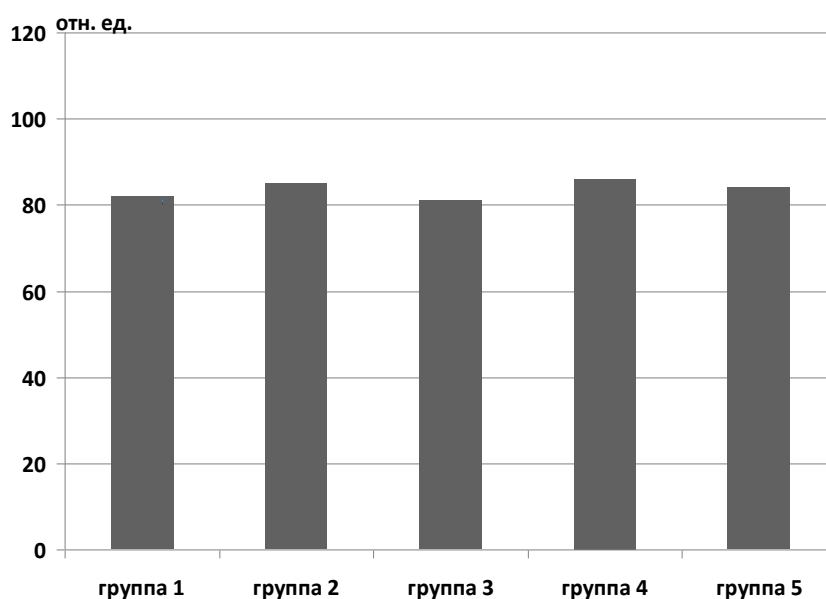


Рисунок 10. Количество тотальной ГСК-3α/β в гомогенатах мозга крыс группах сравнения. Примечание: группа 1 – контроль, внутривенно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, группа 2 – ИИПА севофлураном в концентрации порядка 2,0–2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК); группа 3 – анестезию осуществляли 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.

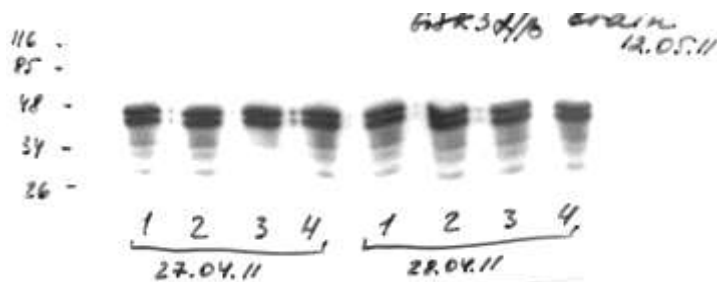


Рисунок 11. Иммуноблот тотальной ГСК-3α/β в гомогенатах мозга крыс.
Примечание: группа 1 – контроль, внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, группа 2 – ИИПА севофлураном в концентрации порядка 2,0–2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК); группа 3 – анестезию осуществляли хлоралгидратом и через 10 мин моделировали тотальную ишемию-реперфузию.; группа 4 – ИИПА севофлураном, после чего моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением; группа

Таким образом, становилось понятно, что все изменения активности обсуждаемого фермента происходили за счет процесса фосфорилирования/дефосфорилирования.

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. 12, 13)

В 3-й группе десятиминутная остановка кровообращения с последующей реанимацией вызывала почти четырехкратный рост фосфо-ГСК-3-бета (рис.12, 13)

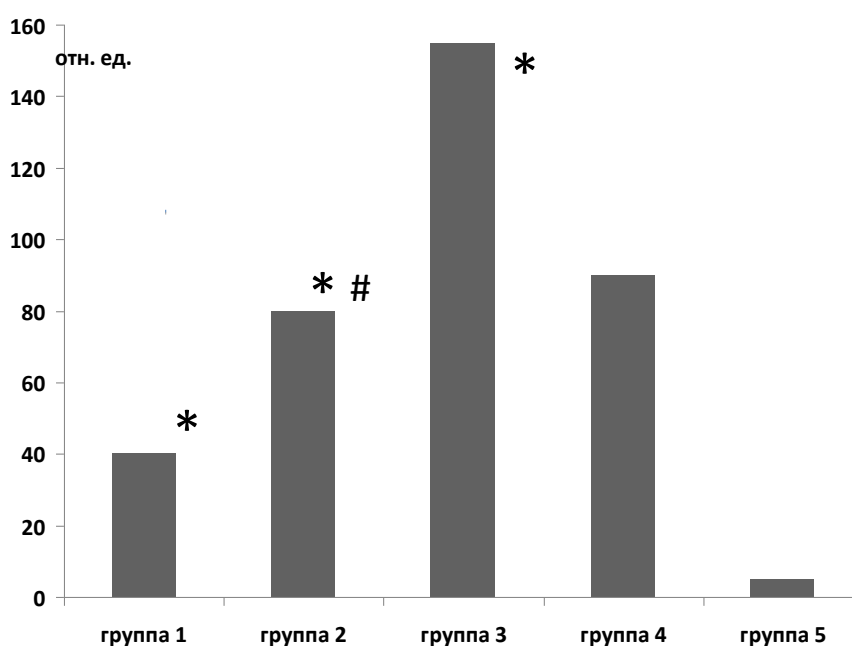


Рисунок 12. Количество фосфорилированной ГСК-3 β в гомогенатах мозга крыс. **Примечание:** группа 1 – контроль, внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, группа 2 – ИИПА севофлураном в концентрации порядка 2,0–2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК); группа 3 – анестезию осуществляли 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.

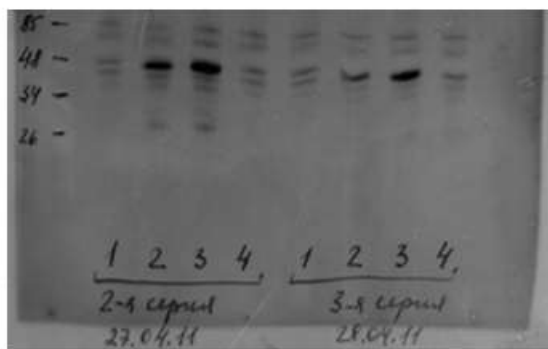


Рисунок 13. Иммуноблот фосфорилированной ГСК-3 β в гомогенатах мозга крыс. **Примечание:** группа 1 – контроль, внутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг массы тела, группа 2 – ИИПА севофлураном в концентрации порядка 2,0–2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК); группа 3 – анестезию осуществляли хлоралгидратом и через 10 мин моделировали тотальную ишемию-реперфузию.; группа 4 – ИИПА севофлураном, после чего моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением; группа

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

И наконец, двадцатиминутная ишемия максимально активировала гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета, переводя фермент в дефосфорилированную форму (рис. 14).

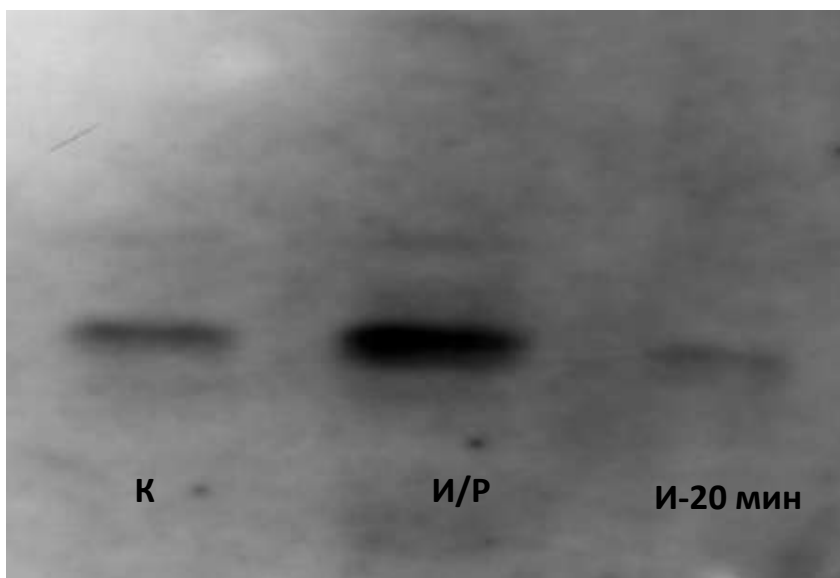


Рисунок 14. Содержание фосфо-ГСК-3 β в группах.

Примечание: К – контрольная группа; И/Р – группа с моделированием клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; И-20 мин. – пятая группа животных (n=5) с протоколом исследования аналогичным группе И/Р, но длительность ишемии составляла 20 минут.

Все экспериментальные работы, посвященные изучению нейропротекторных свойств ИА, выполнены на моделях изолированной ишемии мозга *in vivo* и клеточных нейрональных культурах различных отделов мозга *in vitro*, хотя наиболее частая причина полной церебральной ишемии — остановка центрального кровообращения [50]. На сегодняшний день очевидно, что клиническая смерть существенно отличается по своим последствиям от изолированной ишемии мозга, и прежде всего наличием патогенных экстрацеребральных факторов [39]. Это обуславливает необходимость изучения механизмов развития постреанимационной патологии мозга на моделях тотальной ишемии организма. Одной из таких моделей является временная остановка системного кровообращения, вызванная пережатием сосудистого пучка сердца у крыс, разработанная В. Г. Корпачевым с соавт. (1982). Она успешно используется в отечественных и зарубежных исследованиях, так как является одной из наиболее адекватных для анализа механизмов тотальной ишемии организма,

легковоспроизводима и малотравматична. Существенным достоинством этой модели является и возможность проведения оценки неврологического восстановления животных в динамике постишемического периода по специальной балльной шкале [17].

Ишемически-реперфузионные повреждения мозга были нами изучены на гиппокампе и мозжечке, которые характеризуются высокой чувствительностью к гипоксии, и имеют большое значение в высшей нервной деятельности организма. Мозжечок обеспечивает осуществлении рефлекторных реакций на уровне ствола мозга и подкорковых отделов головного мозга, обеспечивает сенсорную интеграцию, играет важную роль в процессе обучения двигательным навыкам, регуляции эмоциональной сферы и восприятию боли. Процессы обучения и памяти нарушаются при повреждении мозжечка. Гиппокамп, являясь центральной структурным элементом лимбической системы мозга принимает участие в процессах обучения и памяти, что подтвердили экспериментальными исследованиями, которые выявили прямую связь ухудшения когнитивных функций и гибели в результате апоптоза пирамидных нейронов гиппокампа [39].

В нашем исследовании у крыс, реанимированных под общей анестезией хлоралгидратом, в изученных областях мозга наблюдалась гибель нейронов: общая плотность популяций клеток Пуркинье (КП) мозжечка снижалась на 15,5%, снижение количества пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа на 29,0%, поля СА4 гиппокампа на 18,1% ($p < 0,001$), (рис.15, 16).



Рисунок 15. Гистологические срезы мозжечка крысы окрашенные крезилевым фиолетовым по Нислю. Примечание: слева – группа контроля, справа – выпадение клеток Пуркинье мозжечка на 7 сутки постреанимационного периода.

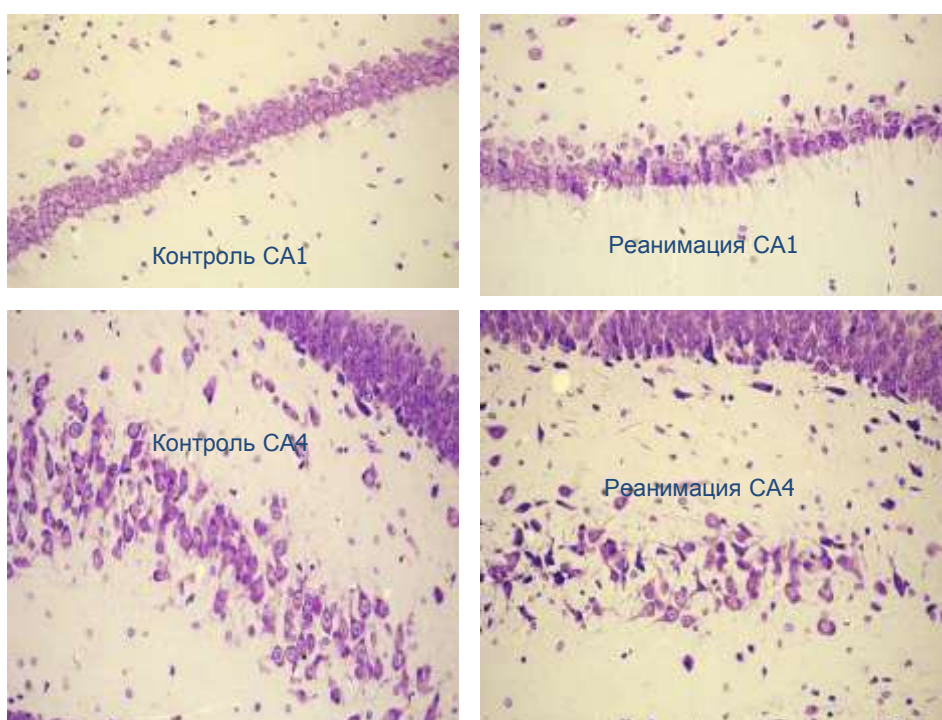


Рисунок 16. Гистологические срезы полей CA1 и CA4 гиппокампа мозга крысы окрашенные крезилевым фиолетовым по Нислю. Примечание: слева – группа контроля, справа – выпадение клеток CA1 и CA4 гиппокампа на 7 сутки постреанимационного периода.

Применение методики ингаляционной индукции севофлураном с последующим кратковременным увеличением дозы до 2–2,5 МАК позволило существенно 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 СА1 – на 11,0% ($p < 0,025$), в поле СА4 гиппокампа – на 6,5% ($p < 0,05$). 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. 10)

Результаты морфометрического анализа представлены в таблице 10

Таблица 10. Средние количественные показатели нейронов на 1 мм длины их слоя ($M \pm S.E.M.$) в различных областях мозга у животных разных экспериментальных групп.

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

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.

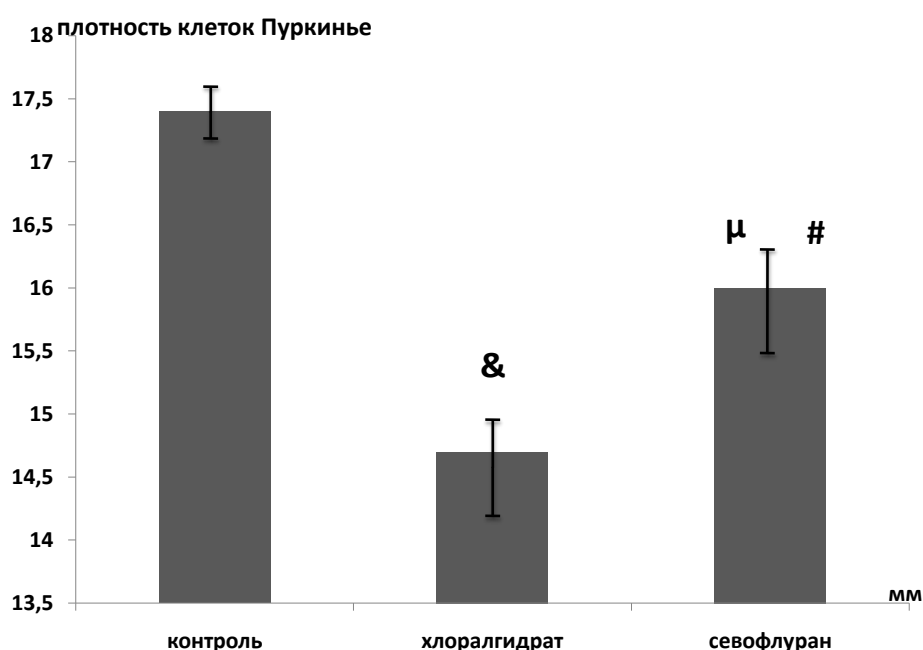


Рисунок 17. Общая плотность популяции клеток Пуркинье на 1 мм длины их слоя у животных различных экспериментальных групп. Примечание: # - $p < 0,025$ в сравнении с группой контроля; & - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля; μ - $p < 0,05$ в сравнении с группой хлоралгидрат.

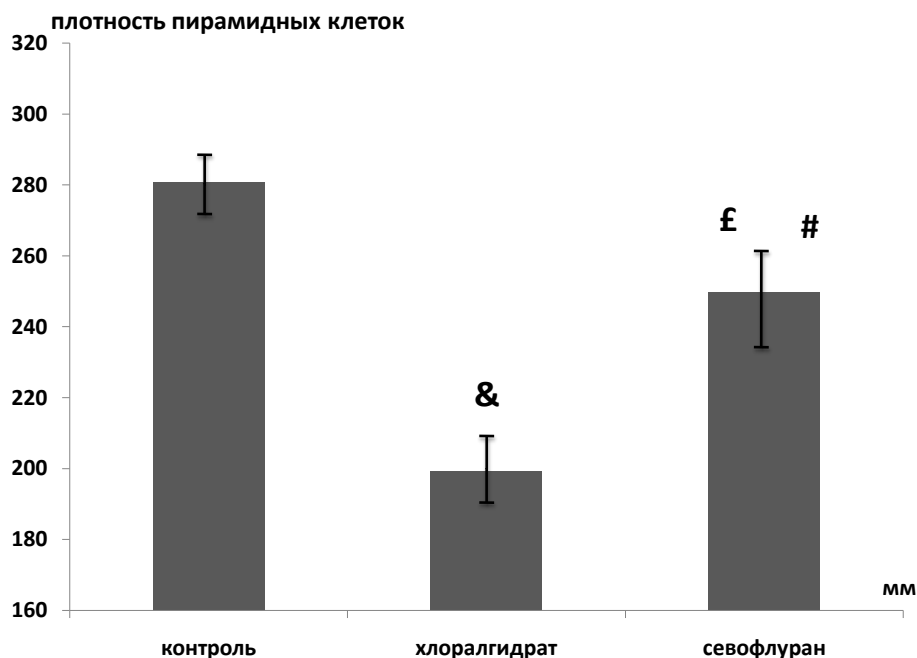


Рисунок 18. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА 1 гиппокампа на 1 мм длины их слоя у животных различных экспериментальных групп. Примечание: # - $p < 0,025$ в сравнении с группой контроля; & - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля; £ - $p < 0,025$ в сравнении с группой хлоралгидрат.

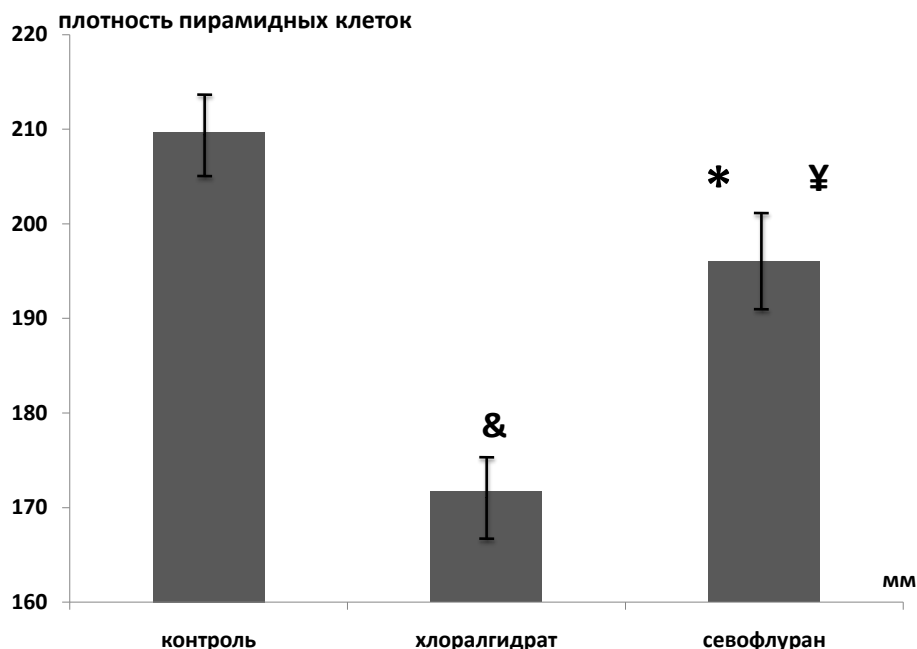


Рисунок 19. Общая плотность популяции пирамидных клеток поля СА 4 гиппокампа на 1 мм длины их слоя у животных различных экспериментальных групп. Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; & - $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля; ¥ - $p < 0,01$ в сравнении с группой хлоралгидрат.

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. Данные предыдущих экспериментальных исследований, доказали отсутствие у хлоралгидрата нейропротекторных и нейротоксических свойств, вследствие чего он был выбран в качестве препарата контроля [144]. АПК севофлураном в выбранной нами модели тотальной ишемии и последующей реанимации показала выраженный нейропротективный эффект в тех областях головного мозга крыс, которые были выбраны для изучения.

Таким 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 феномена ишемии-реперфузии и, по нашему мнению, в нейропротекторном эффекте севофлурана. Примененный протокол анестетического preconditionирования вызывал почти двукратное увеличение ее фосфорилированной формы, существенно не влияя на ее суммарную активность. Что также важно отметить, мозг крысы воспринимал 10-минутную ишемию и 20-минутную реперфузию как тренировочный стимул, почти в 4 раза повышая активность фосфо-ГСК-3-бета, в то время как 20-минутная ишемия мозга приводила к почти полному дефосфорилированию фермента. На первый взгляд кажется парадоксальным, что на фоне preconditionирования севофлураном остановка кровообращения с последующей реанимацией не влияла на активность фосфо-ГСК-3-бета, однако знание того, что его активность контролируется редокс-статусом клетки [130], позволяет предположить, что preconditionированные нейроны и глия оказываются неспособны к взрывной генерации АФК и, следовательно, подвергаются их токсическому воздействию в значительно меньшей степени. Предыдущие экспериментальные исследования

показали, что предупреждение, в результате различных лечебных воздействий, повреждений нейронов в постреанимационном периоде, сопровождается ускорением неврологического восстановления и коррекцией нарушений поведения [2, 3].

Таким образом, находит подтверждение гипотеза о целесообразности использования севофлурана для защиты ЦНС от возможного гипоксического повреждения. Получив подобные данные в эксперименте, можно ожидать, что в клинике анестезия на основе севофлурана сократит количество послеоперационных делириев и когнитивных расстройств, формирование которых отчасти связано с периоперационной ишемией головного мозга.

3.1.2 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. 11).

Таблица 11. Показатели функционального восстановления животных, перенесших 10-минутную остановку кровообращения в организме ($M \pm m$).

Группы	Время восстановления (мин)			Неврологический дефицит (баллы)			Суммарный неврологический дефицит
	Сердечная деятельность	Дыхание	Роговичный рефлекс	1 сутки	2 сутки	3 сутки	
Хлоралгидрат, n=10	$1,3 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,8^*$	$46,5 \pm 4,8^*$	$9,6 \pm 0,9^*$	$3,2 \pm 0,4^*$	$0,6 \pm 0,3$	$13,4 \pm 1,5^*$
Севофлуран, n=9	$1,0 \pm 0,0$	$6,1 \pm 0,3$	$17,2 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,4$	$0,0 \pm 0,0$	$6,7 \pm 1,2$

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. 11), можно полагать, что у

крыс с анестезией хлоралгидратом, задержка в восстановлении функций ЦНС в пределах первого часа после реанимации была обусловлена продолжительностью действия наркоза. Вместе с тем, более позднее восстановление функций нервной системы у животных 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. 11), связанных, в основном, с двигательными расстройствами. Непосредственно перед моделированием клинической смерти масса тела крыс в сравниваемых группах была близка (табл. 12). 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. При этом отставание в массе тела у крыс группы 1 явилось результатом совместного воздействия на организм хлоралгидрата и ишемии, т.к. в группе ложнооперированных животных с введением хлоралгидрата к 4-м суткам после применения препарата прирост массы тела был выше, чем в группе 1, не отличаясь от значений этого показателя в группе 2 (табл. 12).

Таблица 12. Изменения массы тела в течение 4-х суток после начала эксперимента у ложнооперированных животных и крыс, перенесших 10 минутную остановку кровообращения в организме.

Группы	Исходная масса тела (г)	Изменения массы тела по сравнению с ее исходным значением (г).			
		1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
Реанимированные, хлоралгидрат, n=10	228,5 ± 7,8	- 4,5 ± 3,3	+ 2,0 ± 3,6	+ 9,3 ± 3,5*	+ 14,7 ± 3,4
Реанимированные, севофлуран, n = 9	231,1 ± 8,6	+ 5,0 ± 4,5	+ 8,7 ± 4,2	+ 20,5 ± 5,3	+ 28,7 ± 5,5**
Ложнооперированные, хлоралгидрат, n = 8	248,3 ± 10,5	—	—	—	+ 31,9 ± 4,7**

Примечание: n — число наблюдений; * — $p < 0,1$ по сравнению с соответствующим показателем в группе животных с введением севофлурана; ** — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе реанимированных животных с введением хлоралгидрата.

Обращают на себя внимание различия в динамике неврологического восстановления и изменения в массе тела между сравниваемыми группами. Так, если межгрупповые различия в неврологическом восстановлении нивелировались к 3 суткам после реанимации, то в прибавке массы тела лишь начинали проявляться. Совокупность представленных выше результатов позволяет предположить, что вид наркоза влияет не только на выраженность постреанимационных нарушений, но и динамику постреанимационных процессов.

Исследование врожденных форм поведения проводили в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» через 4 суток после оживления. Методика основана на использовании двух конкурирующих мотиваций: с одной стороны ориентировочно-исследовательской, а с другой — оборонительной, стремлении укрыться в затемненном месте, врожденной боязни крыс высоты.

В этих условиях реанимированные крысы обеих групп отличались от ложнооперированных тенденцией к уменьшению числа свешиваний, а животные группы 2 меньшим числом выходов в открытое, освещенное пространство по сравнению с ложнооперированными крысами группы 3 (табл. 13). По всем исследуемым показателям различий между группами 1 и 2 (реанимированные животные) не наблюдалось.

Таблица 13. Показатели поведенческой активности за 5 минут наблюдения в тесте «крестообразный лабиринт» у реанимированных и ложнооперированных животных, наркотизированных хлоралгидратом и севофлураном ($M \pm m$).

Группы	Горизонтальная двигательная активность (число пересеченных секторов)	Число вертикальных стоек	Число свешиваний	Число выходов в освещенное пространство	Число груминговых реакций
Реанимированные,	$32,5 \pm 3,4$	$15,1 \pm 2,2$	$0,8 \pm 0,4^*$	$0,9 \pm 0,4$	$5,1 \pm 1,0$

хлоралгидрат, n= 10					
Реанимированные, севофлуран, n= 9	26,1 ± 4,8	13,3 ± 1,5	0,7 ± 0,6*	0,3 ± 0,2**	5,8 ± 1,2
Ложнооперированные, хлоралгидрат, n= 10	24,4 ± 3,5	16,1 ± 1,6	2,4 ± 0,8	1,9 ± 0,6	4,5 ± 0,8
Ложнооперированные, севофлуран, n= 9	30,9 ± 3,3	19,2 ± 1,8	2,4 ± 1,0	1,2 ± 0,4	6,2 ± 0,8

Примечание: n – число наблюдений; * — $p \leq 0,1$ при сравнении с тем же показателем в группах ложнооперированных крыс; ** — $p \leq 0,05$ при сравнении соответствующим показателем в группе 3.

Не обнаружено отличий между соответствующими показателями при сравнении групп ложнооперированных крыс (табл. 13). Эти результаты позволили объединить всех животных в две группы по признакам «реанимированные» и «ложнооперированные» для более четкого выявления различий между реанимированными и ложнооперированными животными. Оказалось, что реанимированные крысы отличаются от ложнооперированных меньшим числом свешиванием и выходов в освещенное пространство при близких величинах горизонтальной двигательной активности и вертикальных стоек. Корреляционный анализ показал, что между величиной двигательной активности и числом свешиваний, характеризующим уровень тревожности, как у реанимированных, так и у ложнооперированных крыс существует положительная корреляционная связь ($p < 0,05$), составляющая $r = +0,50$ и $r = +0,51$ соответственно. Эти результаты указывали на то, что оба поведенческих акта связаны с удовлетворением одной и той же мотивации: ориентировочно-исследовательской. Вместе с тем, отмечены более низкие величины показателя «число свешиваний» у реанимированных крыс по сравнению с ложнооперированными при одинаковом уровне горизонтальной двигательной активности и числу вертикальных стоек. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что при сохранении близкой по уровню ориентировочно-исследовательской

мотивации у крыс сравниваемых групп факт реанимации привел к развитию постреанимационных изменений в мозге, оказавших влияние лишь на отдельные компоненты сложной поведенческой реакции на новизну в исследуемой экспериментальной обстановке.

Таким образом, моделирование 10-минутной клинической смерти у крыс на фоне предварительной инсуффляции севофлурана ускоряет неврологическое восстановление и улучшает общее их состояние по сравнению с животными, анестезию которым проводили с использованием хлоралгидрата. Вместе с тем, оба вида анестезии не устраняют развитие повышенного уровня фобического состояния, наблюдаемого у крыс в постреанимационном периоде. Полученные результаты не исключают наличие у севофлурана эффекта анестетического прекондиционирования ЦНС и положительного влияния данного процесса на функциональное восстановление мозга.

3.1.3 Влияние севофлурана и пропофола на активность гликогенсинтазы киназы тип 3β (ГСК-3) в головном мозге крыс

Опыты показали, что во всех исследованных сериях суммарное содержание гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета не менялось, оставаясь на уровне 80–90 отн. ед. (рис. 20). Таким образом, все изменения активности обсуждаемого фермента происходили за счет процесса фосфорилирования/дефосфорилирования.

Во **2-й группе**, где применяли пропофол на фоне базисного наркоза хлоралгидратом активность фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета не изменялась по сравнению с контролем (группа 1).

В **3-й группе** где использовалась ИИПА был, как и ожидалось, почти двукратный рост активности фосфо-ГСК-3-бета, рис. 21.

В **группе 4** уровень активности фермента практически возвращался на контрольный уровень, рис. 21.

В группе 5 был отмечен рост активности фосфо-ГСК-3-бета на 50%,
рис. 21

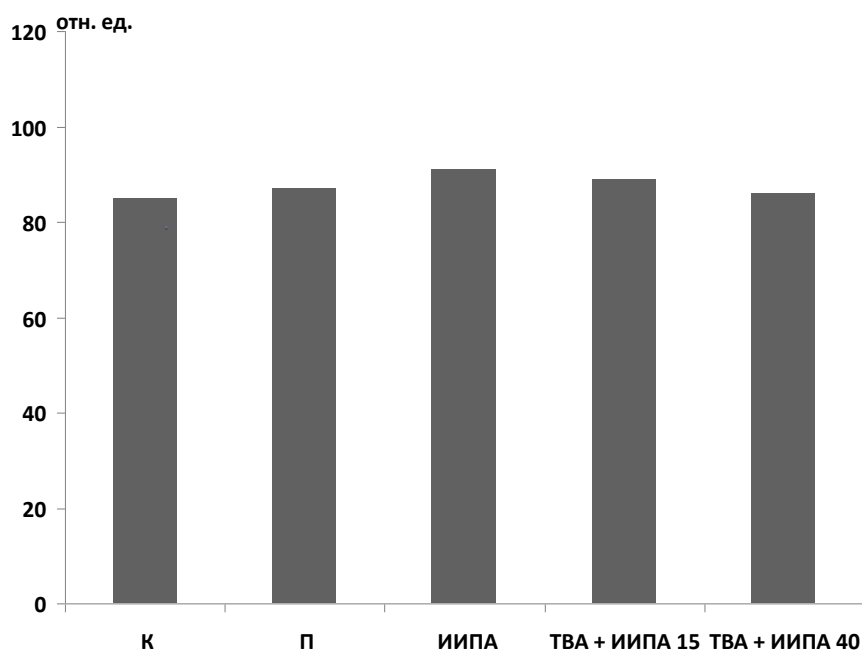


Рисунок 20. Количество totalной ГСК-3 α/β в гомогенатах мозга крыс групп сравнения. Примечание: Группа «К» - контроль, внутривенно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг.; Группа «П» - пропофол, внутривенно в дозе 5 мг/кг.; Группа «ИИПА» - ингаляционная индукция и поддержание анестезии с концентрацией анестетика 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.

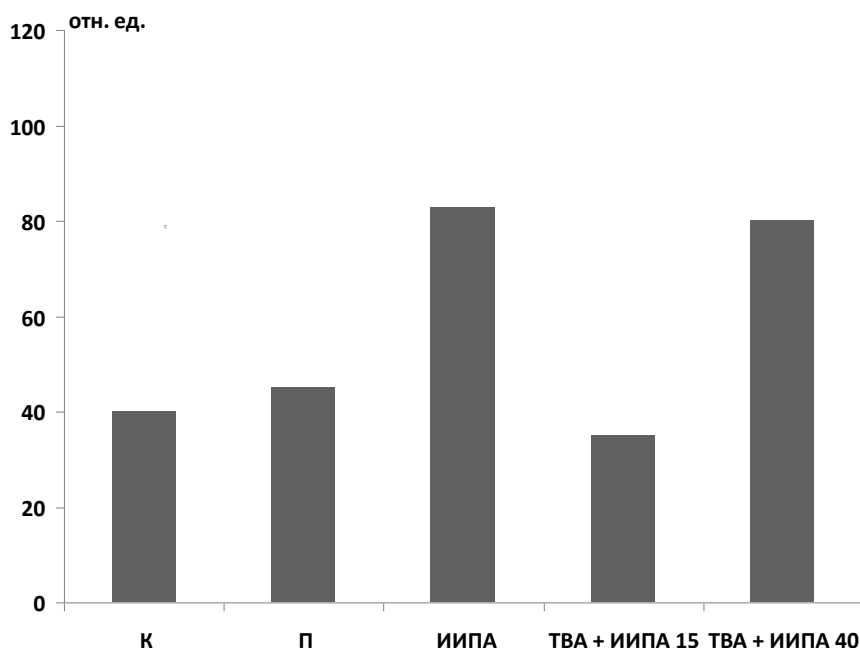


Рисунок 21. Количество фосфорилированной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс группах сравнения. Примечание: Группа «К» - контроль, внутривенно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг.; Группа «П» - пропофол, внутривенно в дозе 5 мг/кг.; Группа «ИИПА» - ингаляционная индукция и поддержание анестезии с концентрацией 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.

Введение пропофола 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 фосфорилирование в дозе 5 мг/кг.

Ингаляция севофлурана в дозе 2 МАК приводит к двукратному росту фосфо-ГСК-3β в головном мозге крыс

Введение пропофола-липуро 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. 21). Эти данные позволяют сделать вывод, что эффект анестетического прекондиционирования головного мозга крыс, оцениваемый нами по фосфорилированию ГСК-3β полностью нивелируется предварительным

введением пропофола. Можно предположить, что АФК, которые были должны образоваться под воздействием ингаляционного анестетика и запустить каскадный механизм АПК, были в значительной мере нейтрализованы пропофолом, имеющим выраженные антиоксидантные свойствами, что блокировало благоприятный эффект АПК.

Введение пропофола-липуро 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.21).

Полученные в этом эксперименте результаты, показали уязвимость феномена анестетического прекондиционирования. Пропофол, на сегодняшний день самый популярный препарат для вводной анестезии и в клинической практике очень часто, после его применения для индукции анестезии, переходят на поддержание анестезии севофлураном в концентрациях менее 1 МАК. В этих условиях вряд ли можно рассчитывать на реализацию защитных эффектов АПК. Также заслуживают внимания данные, показавшие полную реверсию блока АПК через 40 минут после введения пропофола, которые позволяют рассчитывать на реализацию феномена АПК при длительных операциях в случае использования для индукции пропофола.

На сегодняшний день разработана методика ИИПА, которая позволяет обойтись для индукции анестезии без внутривенных общих анестетиков и, в свете полученных экспериментальных данных, позволит в максимальной степени реализовать протекторные эффекты АПК.

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

Опыты показали, что во всех исследованных сериях суммарное содержание гликоген-синтазы-киназы типа 3-бета не менялось, оставаясь на уровне 80–90 отн. ед. (рис. 22).

Таким образом, становилось понятно, что все изменения активности обсуждаемого фермента происходили за счет процесса фосфорилирования/дефосфорилирования.

Во **2-й группе**, где для моделирования АПК применяли 0,5–0,75 МАК севофлурана не отмечено изменения активности фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета по сравнению с контролем (группа 1) (рис. 23)

В **3-й группе**, где для моделирования АПК применяли 1,0–1,25 МАК севофлурана был отмечен рост активности фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета на 50% по сравнению с контролем (группа 1) (рис. 24)

В **4-й группе**, где для моделирования АПК применяли 2,0–2,5 МАК севофлурана отмечался почти двукратный рост активности фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета по сравнению с контролем (группа 1)

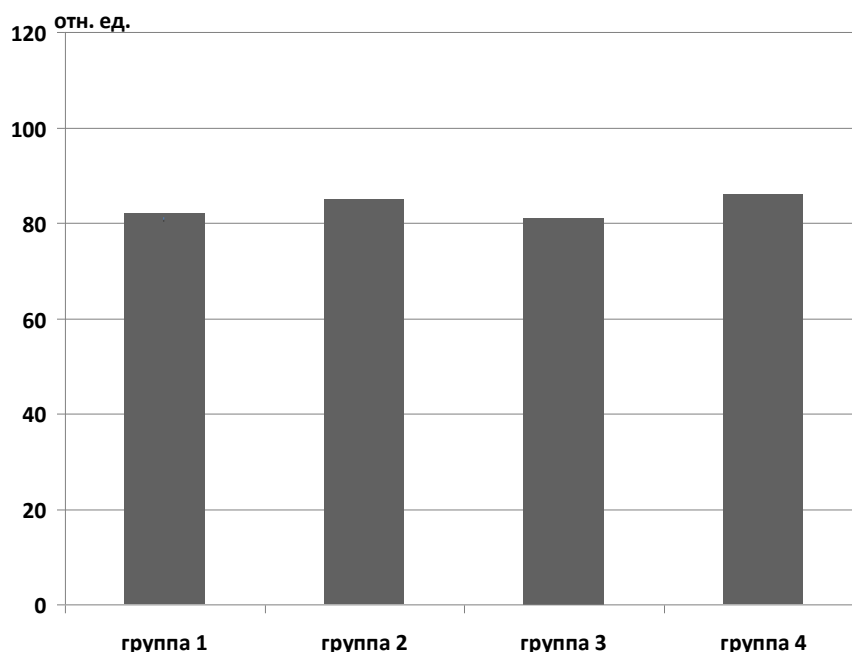


Рисунок 22. Количество тотальной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс в группах сравнения. Примечание: Группа 1 – контроль, нутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа 2 – ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 0,5–0,75 МАК. Группа 3 - . ИИПА севофлураном с концентрацией 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.

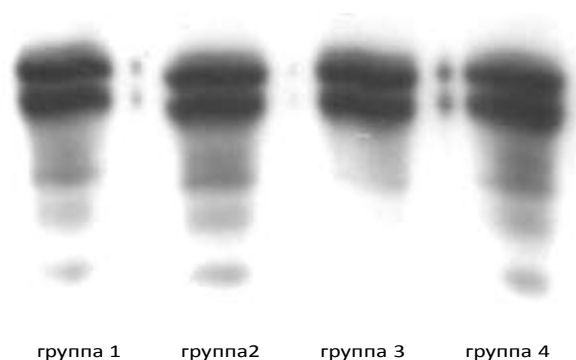


Рисунок 23. Иммуноблот тотальной ГСК-3α/β в гомогенатах мозга крыс в группах сравнения. Примечание: Группа 1 – контроль, нутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа 2 – ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 0,5–0,75 МАК. Группа 3 - . ИИПА севофлураном с концентрацией 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.

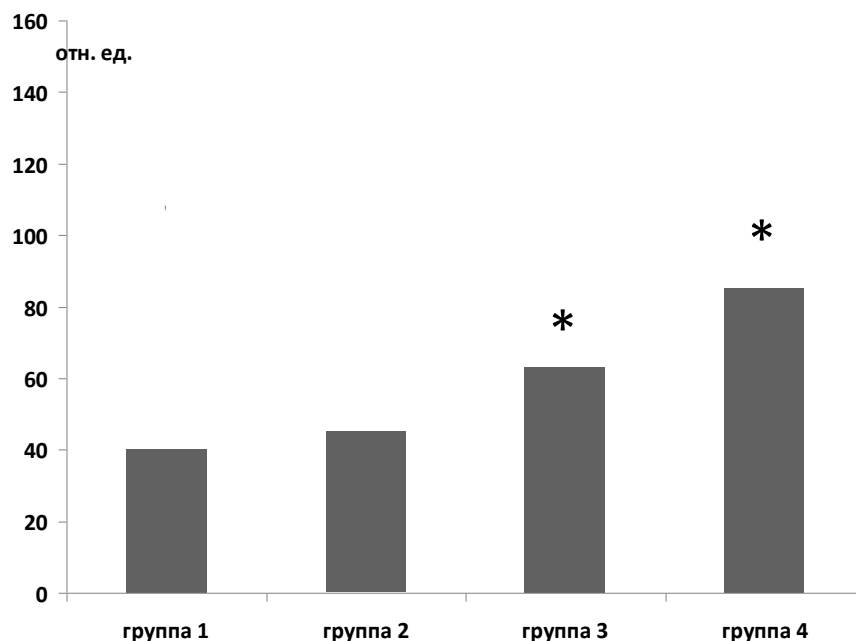


Рисунок 24. Количество фосфорилированной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс в группах сравнения. Примечание: Группа 1 – контроль, нутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа 2 – ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 0,5–0,75 МАК. Группа 3 - . ИИПА севофлураном с 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.

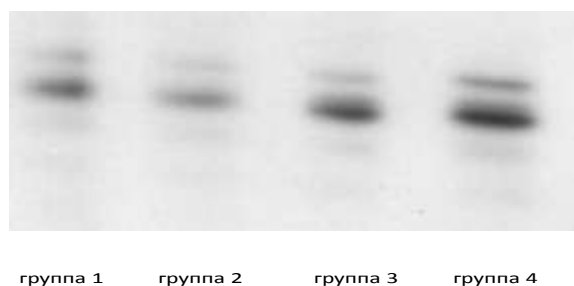


Рисунок 25. Иммуноблот фосфорилированной ГСК-3β в гомогенатах мозга крыс в группах сравнения. Примечание: Группа 1 – контроль, нутрибрюшинно хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Группа 2 – ИИПА севофлураном с концентрацией анестетика на выдохе (Et_{Sev}) около 0,5–0,75 МАК. Группа 3 - . ИИПА севофлураном с 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.

Полученные в этом эксперименте результаты, показали дозозависимый характер влияния севофлурана на процесс фосфорилирования ГСК-3 и соответственно, реализацию феномена

анестетического preconditionирования. 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. 25). 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.

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

Для межгруппового сравнения размера флуоресцентного пятна и интенсивности окрашивания, результаты вестерн-иммуноблотинга были представлены в относительных единицах (отн.ед.).

Общее содержание ГСК-3β в группах существенно не различалось (рис. 26).

В группе пропофола (П), где применяли пропофол на фоне базисного наркоза хлоралгидратом активность фосфорилированной формы фермента ГСК-3-бета не изменялась по сравнению с контролем (группа К).

АПК севофлураном в группе ИИПА повышало содержание фосфо-ГСК-3β на 160% ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об активации защитного сигнального каскада и повышает устойчивости клетки к ишемии. Результаты, полученные в работе А. Onishi и соавт. [95], на изолированном перфузируемом сердце морской свинки, после АПК 2 об.% севофлурана в течение 10 минут так же продемонстрировали высокую степень фосфорилирования ГСК-3β вследствие введения севофлурана. Коллектив авторов под руководством N.X. Fang [51], на изолированном перфузируемом сердца крысы, показал

эффективность посткондиционирования севofлураном в дозе 2 об.% в течение 15 минут с момента начала реперфузии и выявили фосфорилирование ГСК-3 β в группе севofлурана.

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 севofлураном с 10-минутной ишемией, которая, как представляется, носила тренирующий характер.

Пропофол, введенный перед клинической смертью в группе ТВА+И/Р не привел к изменению содержания фосфо-ГСК-3 β . 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 уменьшает повреждение 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. 28). Эти данные позволяют сделать вывод, что эффект анестетического преко́ндиционирования миокарда крыс, оцениваемый нами по фосфорилированию ГСК-3 β , 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 ингаляционного анестетика, был в значительной мере нейтрализован антиоксидантными свойствами пропофола.

Введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 40 минут до моделирования прекодиционирования 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. (рис. 27, 28).

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.

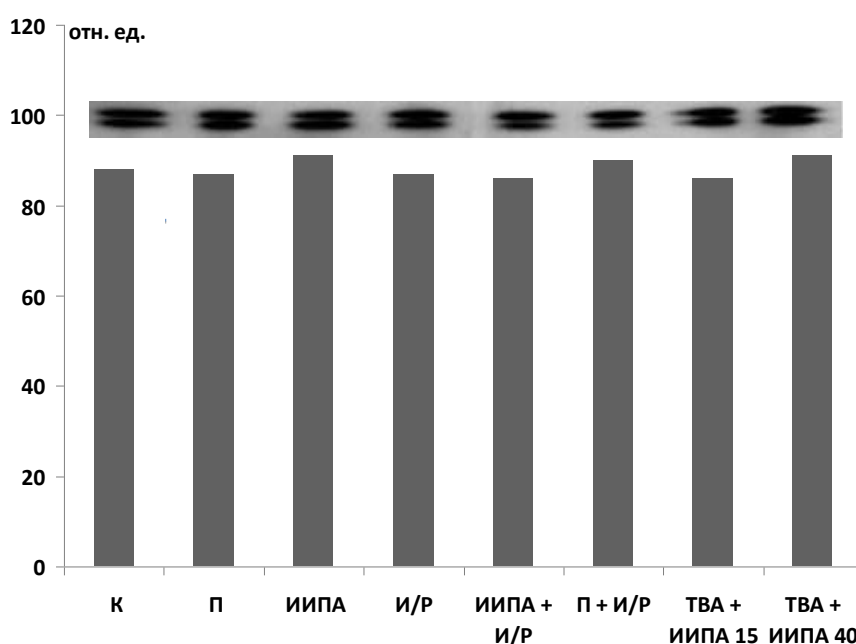


Рисунок 27. Общее содержание ГСК-3α/β в гомогенатах миокарда в группах сравнения.

Примечание: К – контрольная группа; П – группа с в/в введением пропофола-липура; ИИПА – группа ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана с моделированием анестетического прекодиционирования; 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 прекодиционирования и клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; ТВА+И/Р – группа с в/в введением пропофола-липура и моделированием клинической смерти в течение 10-и минут с последующей реанимацией и реперфузией; ТВА+ИИПА 15 мин. – группа с в/в введением пропофола-липура, моделированием анестетического прекодиционирования; ТВА+ИИПА 40 мин. – группа с в/в введением пропофола-липура, моделированием анестетического прекодиционирования; тотал-ГСК-3β –общее содержание гликогенсинтетазы киназы – 3β в гомогенатах миокарда.

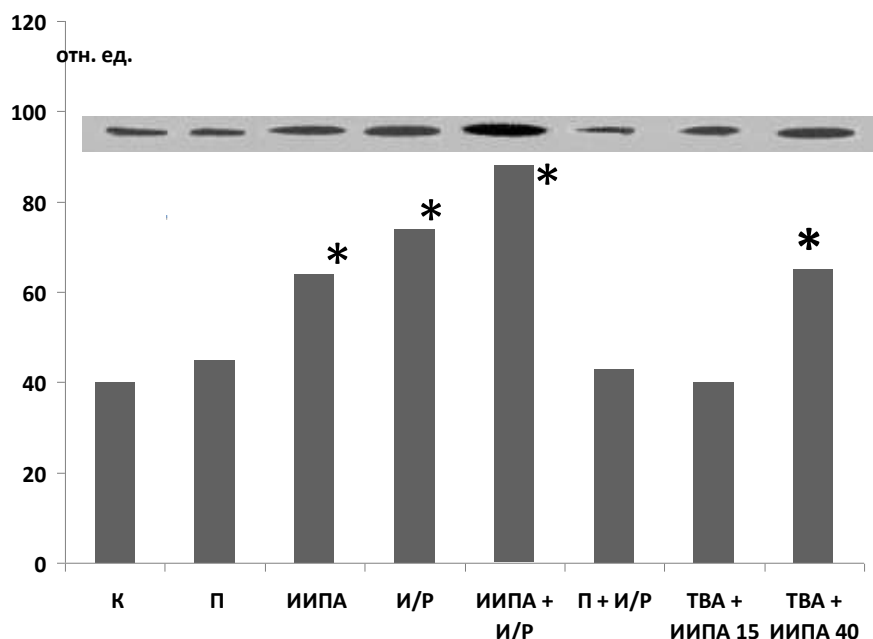


Рисунок 28. Межгрупповые различия по содержанию фосфо-ГСК-3β.

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

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ СРАВНЕНИИ ТВА VS ИИПА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.2.1. Сравнительная характеристика изменений изучаемых показателей гемодинамики, инотропно-вазопрессорной поддержки в группах исследования

Исходные показатели гемодинамики в сравниваемых группах были близки между собой, что подтверждает высказанное ранее предположение о корректности последующего сравнения. Фракция изгнания левого желудочка (ФИ) в группе ТВА составила 60 [53; 63] (рис. 29), а в группе ИИПА 59 [51; 61] (рис. 30). Отличия оказались статистически незначимыми ($p > 0,1$).

Количество пациентов с $ФВ < 50\%$ в группе ТВА оказалось 7 (14,5%), а в группе ИИПА у 9 (17%)- пациентов ($p = 0,95$).

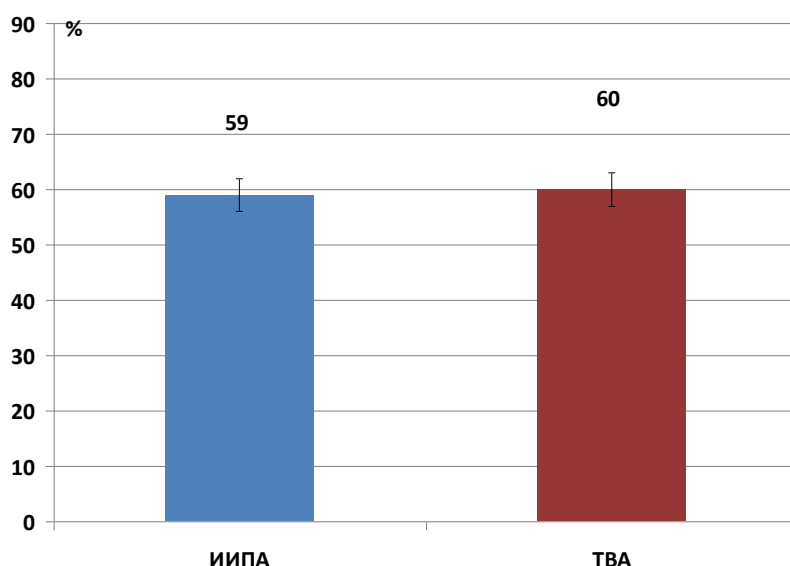


Рисунок 29. Фракция изгнания левого желудочка в сравниваемых группах на этапе «Исход». Примечание: столбик указывает медиану обсуждаемого показателя.

Предел погрешности обозначает: вверх – 75% межквартильный интервал; вниз – 25% межквартильный интервал.

Значимо не отличались в исходе и значения СИ (рис. 30.): группа ТВА 3,1 [2,9;3,2] л/мин·м², группа ИИПА 3,2 [2,9;3,3] л/мин·м² ($p > 0,05$).

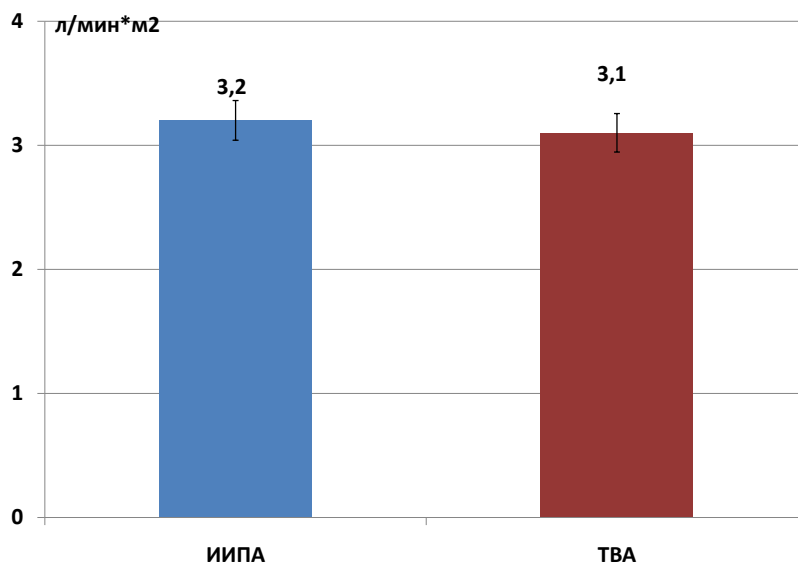


Рисунок 30. Сердечный индекс в сравниваемых группах на этапе «Исход».
Примечание: столбик указывает медиану обсуждаемого показателя. Предел погрешности обозначает: вверх – 75% межквартильный интервал; вниз – 25% межквартильный интервал.

3.2.2 Изменения гемодинамики во время индукции анестезии

Менее выраженное влияние анестезии на основе севофлурана на динамику АД ср. во время индукции анестезии было описано ранее [143], поэтому в нашем исследовании никаких неожиданностей зарегистрировано не было.

Период индукции анестезии сопровождался достаточно стабильными показателями АД ср. у пациентов в группах сравнения ТВА и ИИПА. Однако, начиная с 3-минуты периода индукции, в группе ИИПА показатели АД ср. были достоверно выше, чем в группе ТВА. АД ср. 88 [82;93] в группе ТВА и 103 [98;110] в группе ИИПА ($p = 0,045$) (рис. 31).

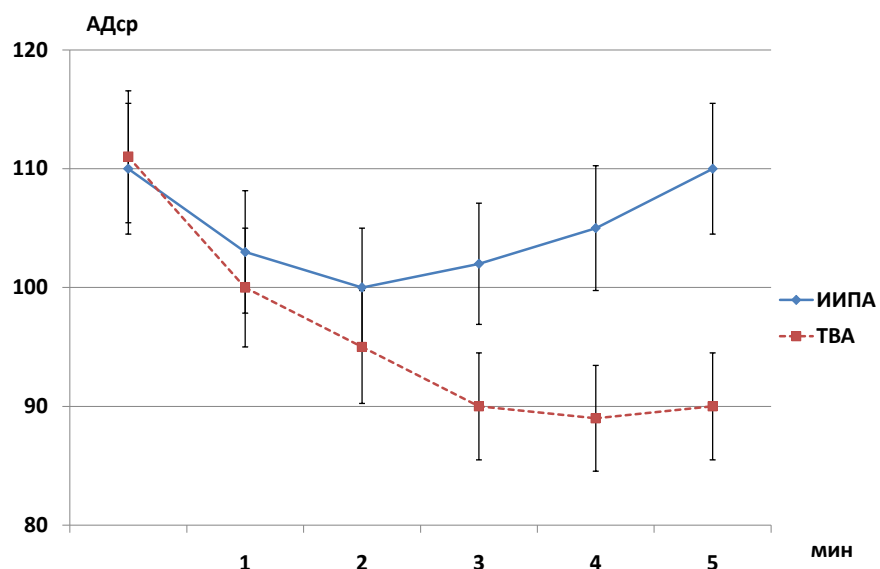


Рисунок 31. Среднее артериальное давление на этапе индукции анестезии.

Выбранные варианты анестезии мало влияли на частоту сердечных сокращений (рис. 32).

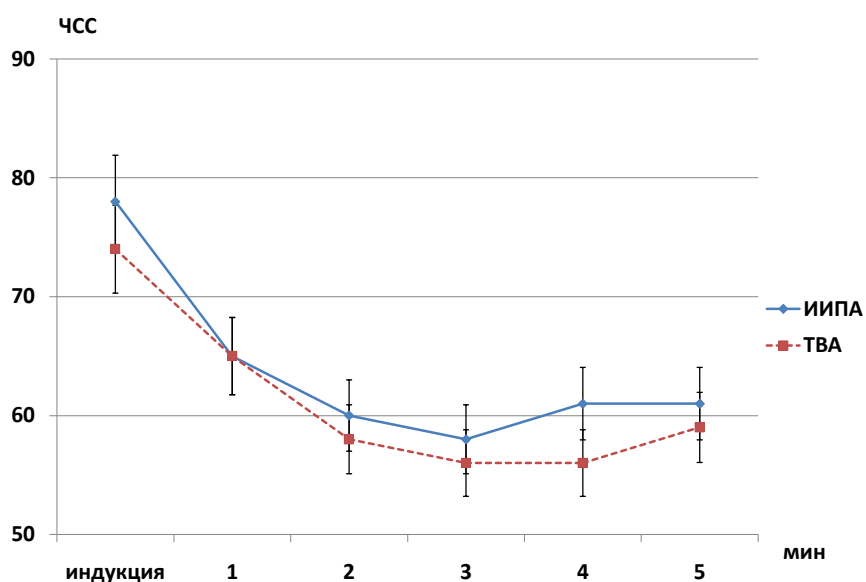


Рисунок 32. Частота сердечных сокращений на этапе индукции анестезии

На этапе индукции анестезии в группе ТВА инотропно-вазопрессорная поддержка, оцениваемая по шкале (IS) потребовалось большему количеству пациентов. В группе ТВА оказалась необходимой

13 (27%) пациентам, в группе ИИПА только 5 (9%) пациентам ($p = 0,047$), в то же время дозы препаратов оказались сопоставимы в группе ТВА 4 [3; 6] мкг/кг/мин, в группе ИИПА 3 [3; 5] мкг/кг/мин ($p > 0,5$) (рис. 33).

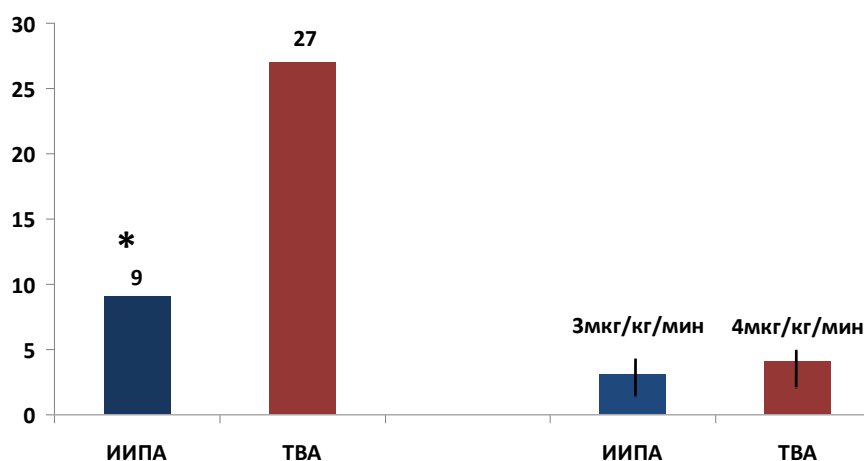


Рисунок 33. Количество пациентов нуждающихся в инотропно-вазопрессорной поддержке при вводной анестезии и дозы препаратов в группах сравнения. Примечание: * $p < 0,05$.

3.2.3 Изменения гемодинамики в интраоперационном периоде

Период поддержания анестезии сопровождался достаточно стабильными показателями АДср. и ЧСС у пациентов в группах сравнения ТВА и ИИПА (рис. 34).

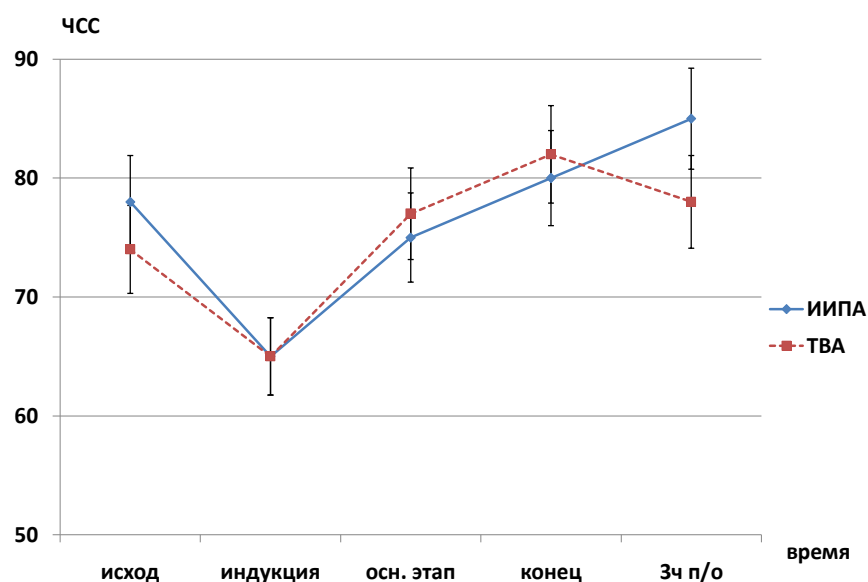


Рисунок 34. Интраоперационная динамика ЧСС на этапах операции в сравниваемых группах

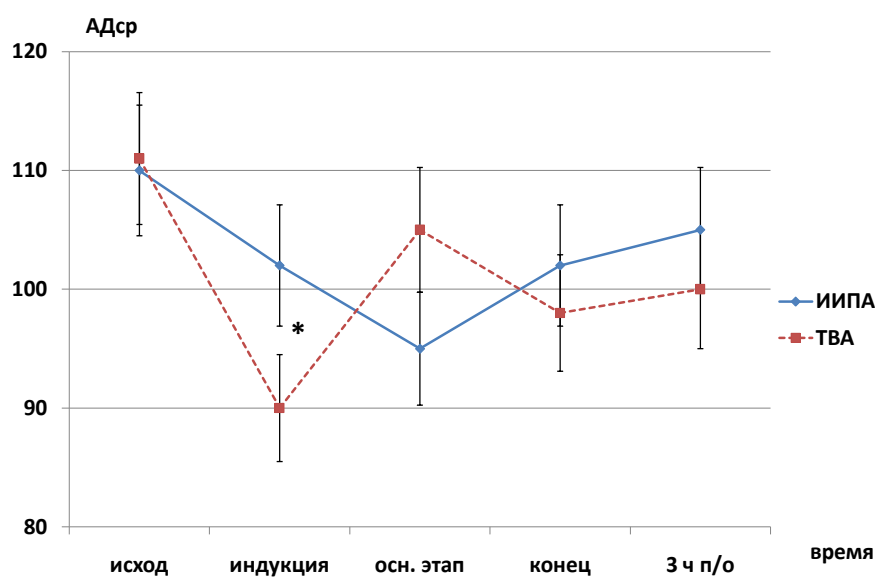


Рисунок 35. Интраоперационная динамика АДср на этапах операции в сравниваемых группах.

На этапе поддержания анестезии не было отмечено значимой разницы в инотропно-вазопрессорной поддержке, оцениваемой по шкале (IS) в интраоперационном и послеоперационном периодах в группах сравнения. В группе ТВА она потребовалась 10 (21%) пациентам, в группе ИИПА

8 (15%) пациентам ($p>0,05$), также оказались сопоставимы дозы препаратов и длительность их введения в группе ТВА 3 [2; 6] мкг/кг/мин и 3 [2; 6] часов, в группе ИИПА 3 [2; 5] мкг/кг/мин и 3 [3; 5] часов (рис. 36).

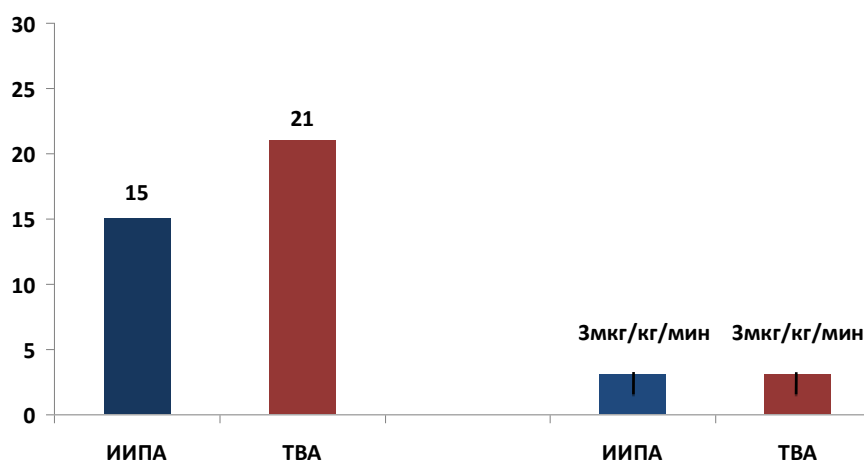


Рисунок 36. Количество пациентов нуждающихся в инотропно-вазопрессорной поддержке в интраоперационном и послеоперационном периодах и дозы препаратов в группах сравнения.

Результаты проведенного исследования показали более благоприятный гемодинамический профиль метода ИИПА по сравнению с ТВА при индукции анестезии у пациентов в выбранной популяции пациентов в плановой некардиальной хирургии и не обнаружили значимой разницы в изученных показателях гемодинамики в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

3.2.4 Маркеры повреждения миокарда, динамика сегмента ST при суточном мониторингировании, и частота развития неблагоприятных событий

Большое количество исследований показали связь ишемии миокарда в периоперационном периоде и частотой кардиальных осложнений и летальностью как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [151, 94]

Ишемия миокарда в периоперационном периоде в нашем исследовании, при Холтеровском мониторингировании в течение суток, определена в соответствии с руководством АСС/АНА по мониторингу ЭКГ.

В нашем исследовании при суточном мониторингировании ЭКГ мы не нашли разницы в количестве зарегистрированных случаев ишемии миокарда в группах сравнения. Частота ишемических событий в группе ТВА 16 (33%), в группе ИИПА 11 (21%) ($p = 0,82$) (рис. 37).

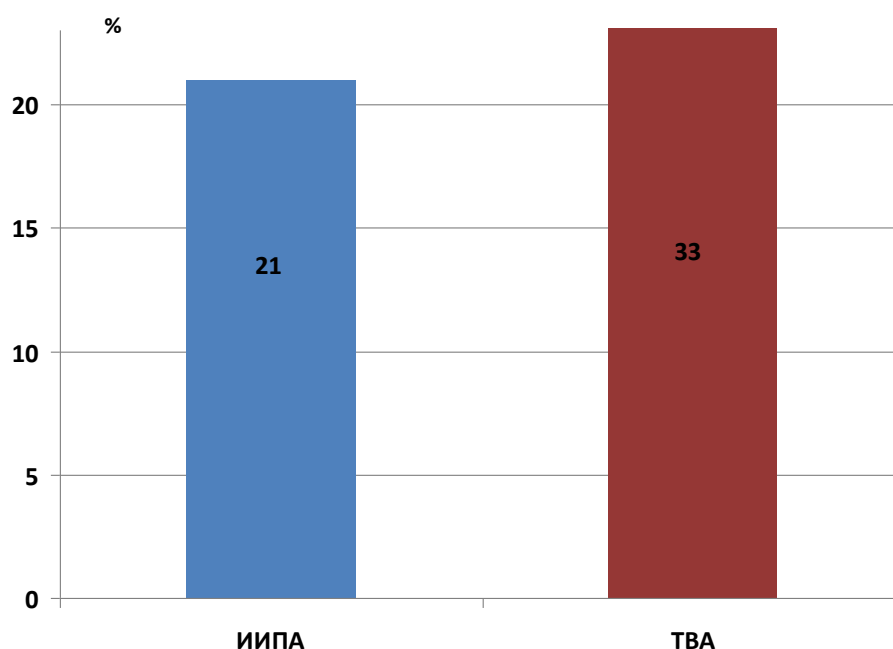


Рисунок 37. Доля пациентов с элевацией или депрессией сегмента-ST (длительностью более 1 мин.) в группах сравнения.

Анализ ишемических событий показал, что эпизоды ишемии зарегистрированы у 14 (46%) пациентов с сопутствующим диагнозом ИБС и только у 2 (11%) пациентов без диагноза ИБС в группе ТВА ($p < 0,01$) (рис. 38).

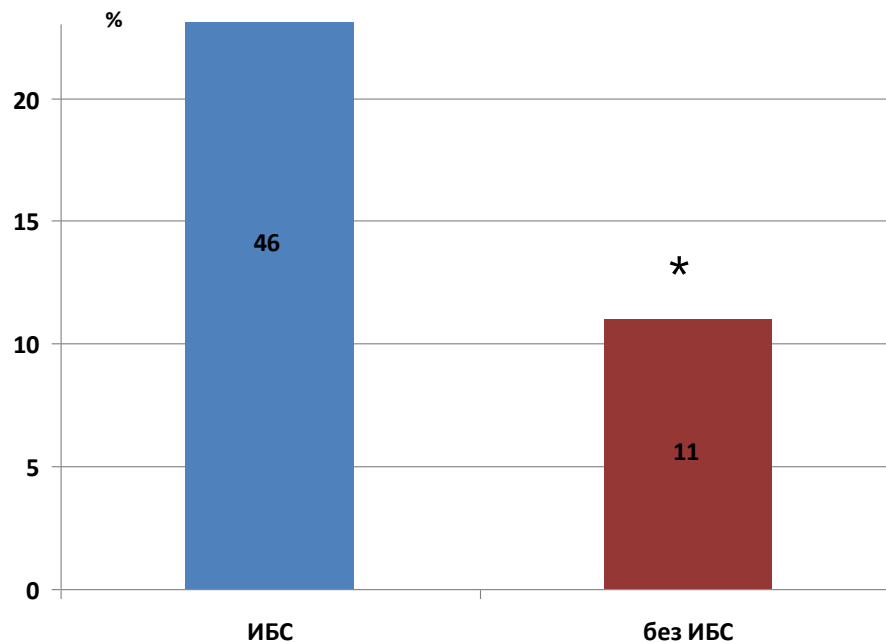


Рисунок 38. Доля пациентов с зарегистрированными эпизодами ишемии с сопутствующей ИБС и без ИБС в группе ТВА. Примечание: * $p < 0,01$

В группе ИИПА эпизоды ишемии зарегистрированы у 8 (24%) пациентов с сопутствующим диагнозом ИБС и только у 3 (16%) пациентов без диагноза ИБС ($p = 0,4$) (рис. 39).

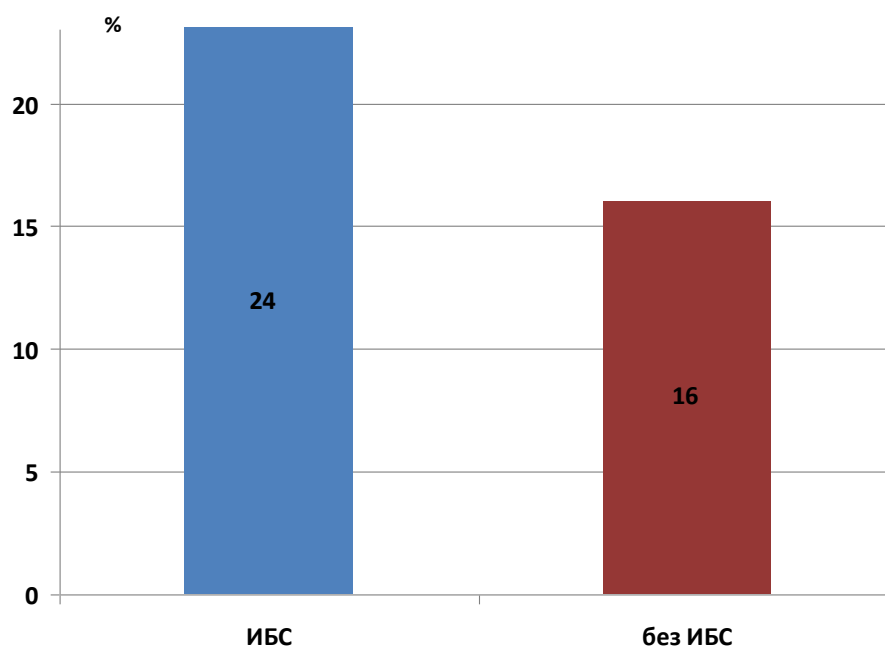


Рисунок 39. Доля пациентов с зарегистрированными эпизодами ишемии с сопутствующей ИБС и без ИБС в группе ИИПА.

Наши данные подтверждают результаты, полученные в предыдущих исследованиях о частоте эпизодов ишемии миокарда в периоперационном периоде у больных с ИБС [316] и, что особенно важно отметить, показали тенденцию к снижению их частоты у пациентов с ИБС в группе ИИПА (24%) по сравнению с ТВА (46%) ($p = 0,09$).

Анализ частоты эпизодов ишемии миокарда, проведенный в подгруппе пациентов с $ФВ < 50\%$ показал отчетливую тенденцию к их снижению в группе пациентов с ИИПА. В группе ТВА у 4 (57%) был отмечен эпизод ишемии миокарда, а в группе ИИПА только у 1 (11%) ($p = 0,1$) (рис. 40).

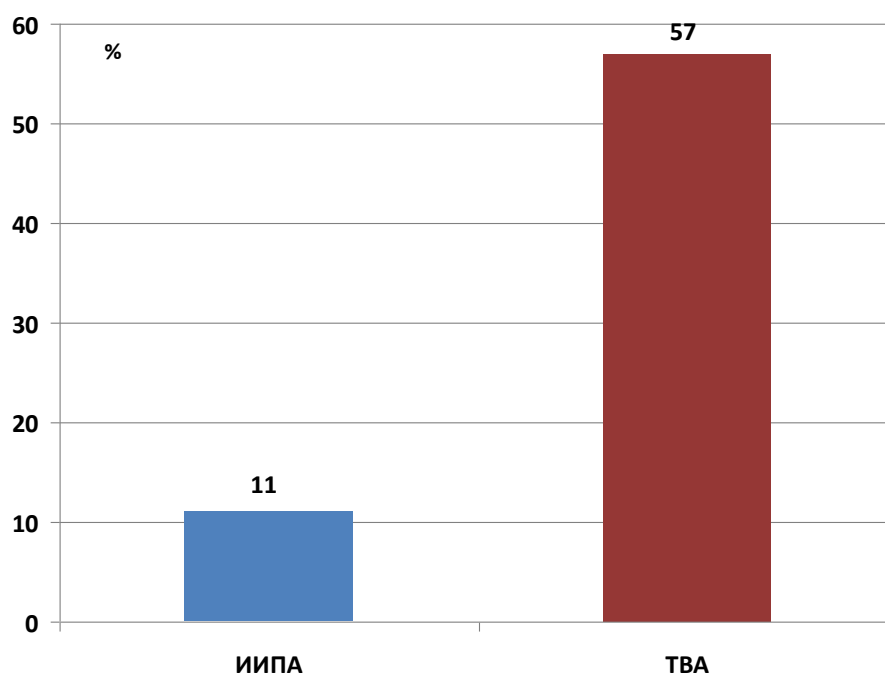


Рисунок 40. Доля пациентов с ФВ < 50% и зарегистрированными эпизодами ишемии миокарда в группах сравнения.

Появление в послеоперационном периоде тропонина Т в следовых количествах, по современным представлениям, является неблагоприятным признаком, свидетельствующем о высокой вероятности наступления не только кардиальных событий, но и 30-ти дневной и годовой летальности [164].

У 9 (19%) пациентов группы ТВА после выполнения оперативного вмешательства в плазме крови определялся тропонин Т в количестве от 0,03 до 0,3 нг/мл., которые были определены, как «теневые» [91]. Значения тропонина Т от 0,03 до 0,3 нг/мл. (в пределах референсных значений) в группе ИИПА зарегистрирован у 6 (12%) пациентов $p = 0,49$ (рис. 41).

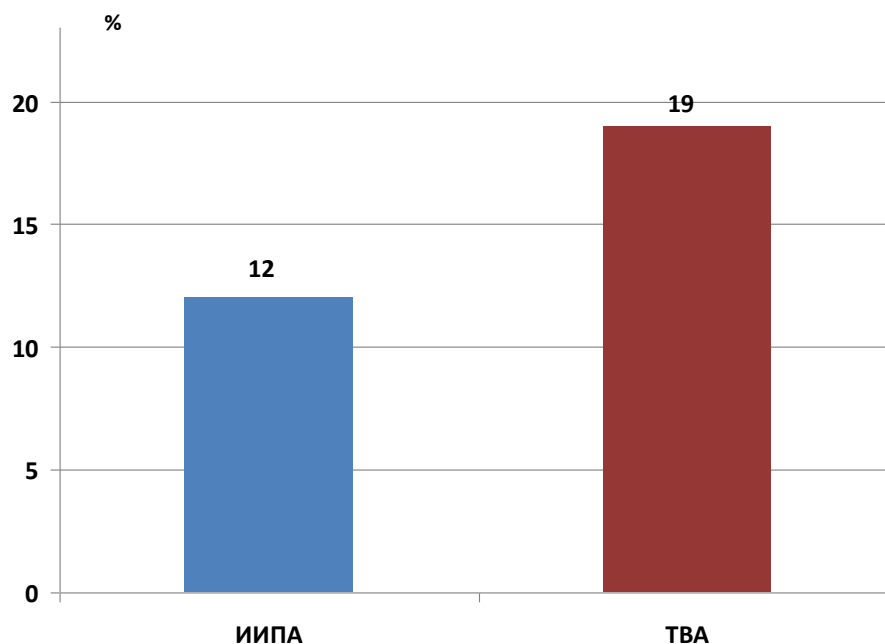


Рисунок 41. Доля пациентов с «теньевым» уровнем тропонина Т в послеоперационном периоде в группах сравнения.

Таким образом, в пилотном исследовании в выбранной нами популяции пациентов не получено значимых отличий по частоте случаев определения «теньевых» значения тропонина Т в группах сравнения.

Однако, анализ проведенный в подгруппе пациентов с ФВ < 50% показал тенденцию к снижению количества пациентов с «теньевым» уровнем тропонина Т, определенным в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов с ИИПА. В группе ТВА у 5 (71%) был отмечен «теньевой» уровень тропонина Т, в группе ИИПА только у 2 (22%) пациентов ($p=0,1$) (рис. 42).

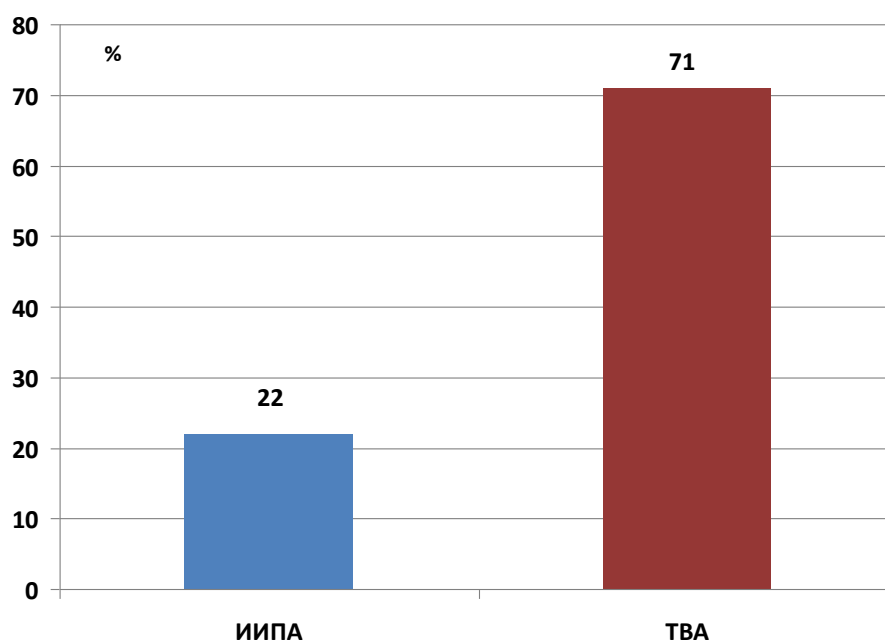


Рисунок 42. Доля пациентов с «теньвым» уровнем тропонина Т в послеоперационном периоде у пациентов с ФВ <50% в группах сравнения.

Частота развития ПОД в группе ТВА составила 12 (25%) и 7 (13%) в группе ИИПА ($p=0,2$) (рис. 43).

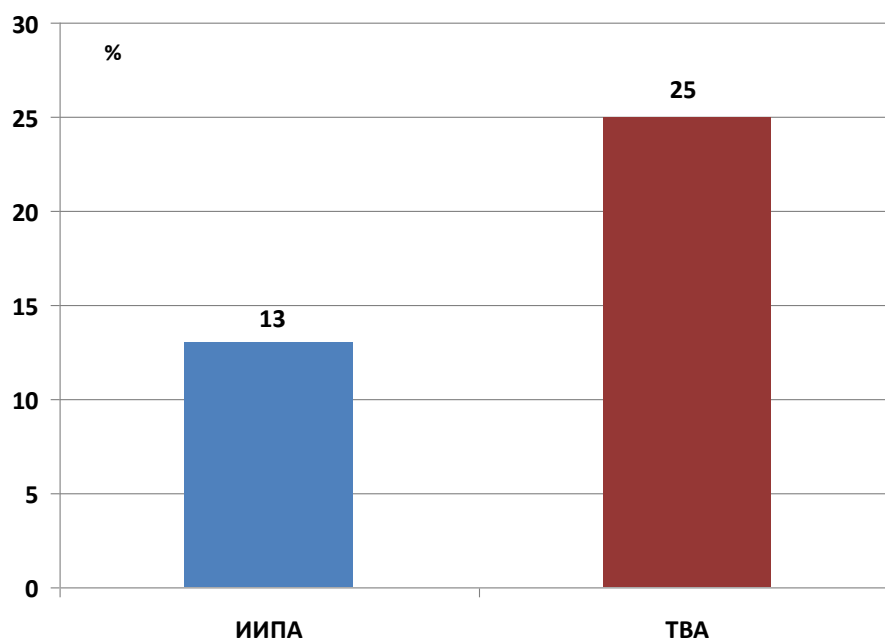


Рисунок 43. Доля пациентов с развившемся ПОД в послеоперационном периоде в группах сравнения.

Анализ частоты развития ПОД, проведенный в подгруппе пациентов с ЦВЗ показал тенденцию к снижению случаев ПОД у пациентов в подгруппе

ИИПА. В группе ТВА у 4 (67%) пациентов был диагностирован ПОД, а в группе ИИПА только у 1 (14%) ($p=0,09$) (рис. 44).

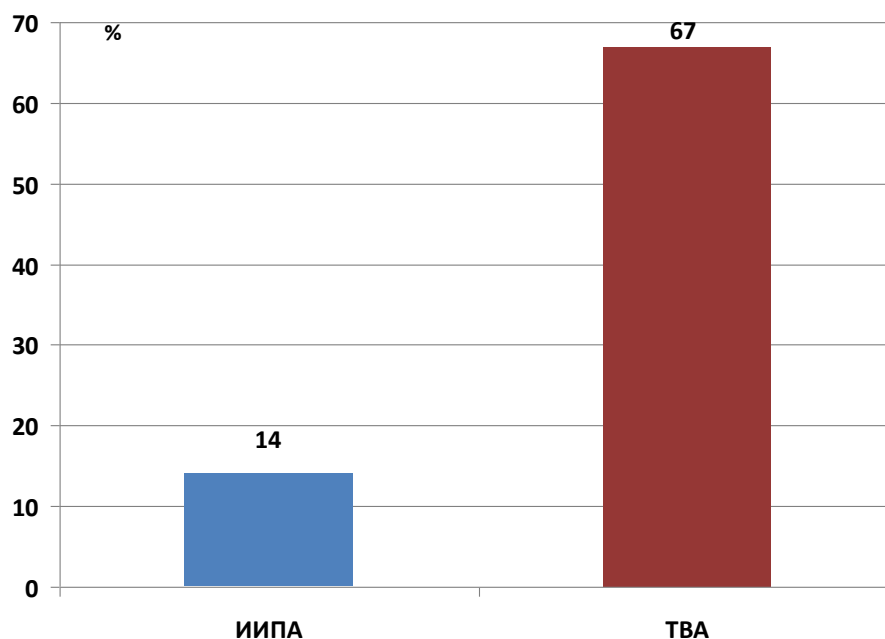


Рисунок 44. Частота развития ПОД у пациентов с сопутствующей ЦВЗ в группах сравнения.

3.2.5 Серьезные неблагоприятные события и летальность

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 ($p > 0,05$), а также времени лечения пациентов в стационаре: 7 [5; 8] дней в группе ТВА и 8 [5; 9] в группе ИИПА ($p > 0,05$).

Наше исследование подтвердило благоприятный гемодинамический профиль метода ИИПА по сравнению с ТВА при индукции анестезии [19].

Сравнение методики ИИПА с методикой ТВА у пациентов в выбранной (общей) популяции пациентов в плановой некардиальной хирургии показало, что они не отличаются по частоте регистрируемой периоперационной ишемии миокарда, также не было обнаружено влияния использованных методик на повышение уровня тропонина Т, частоту инфарктов миокарда, инсультов и частоту ПОД в раннем послеоперационном периоде и не найдено разницы в 30 дневной и годовой летальности.

При изучении частоты регистрируемой периоперационной ишемии миокарда было обнаружено, что она значительно чаще встречается у пациентов с сопутствующей ИБС, что находится в полном соответствии с ранее проведенными исследованиями [94].

Важно отметить, что анализ, проведенный в подгруппе пациентов с $ФВ < 50\%$, 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 $ФВ < 50\%$ 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.

Ранее G.Landoni высказал мнение, что кардиопротективные свойства галогенсодержащих анестетиков могут проявляться у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений при некардиальных операциях [153].

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 у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений, которым выполнялись большие по объему плановые операции в некардиальной хирургии.

Другое РКИ было предпринято у пациентов с сопутствующими ЦВЗ для изучения нейропротекторных свойств севофлурана, которые, вероятно поможет реализовать методика ИИПА.

3.3 РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СРАВНЕНИИ ТВА VS ИИПА.

Периоперационные показатели гемодинамики, лабораторных показателей, частоты неблагоприятных событий и летальности представлено в таблице 14.

Таблица 14. Периоперационные показатели больных сравниваемых групп

Периоперационные показатели	ТВА	ИИПА	Значимость межгрупповых различий (p)
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	2,5 [2,3; 2,7]	2,9 [2,6; 3,1]	0,07
СИ 24 часа	2,5 [2,4; 3,0]	2,8 [2,7; 3,1]	0,049
СИ 48 часов	2,8 [2,7; 3,1]	2,9 [2,6; 3,2]	0,29
NT-proBNP индукция	648 [511; 834]	688 [554; 834]	0,57
NT-proBNP 24 часа	931 [655; 1370]	901 [701; 1150]	0,56
NT-proBNP 48 часов	1053 [761; 1580]	993 [871; 1291]	0,63
Inotropic Score	6 [4; 9]	4 [3; 6]	0,04
длительность инфузии добутина, дни	2 [1; 4]	2 [0; 3]	
Число пациентов, получивших инотропную поддержку(%)	41 (79)	30 (56)	0,02
длительность пребывания в ПИТ, дни	3 [1; 5]	2 [1; 3]	> 0,05
длительность госпитализации, дни	12 [10; 14]	11 [10; 14]	> 0,1
тропонин Т после операции > 0,03 нг/мл,	0,02 [0,01; 0,09]	0,015 [0; 0,02]	0,03

Число пациентов с тропонином Т после операции >0,03 нг/мл (%)	16 (32)	7 (13)	0,04
Инсульт (%)	1 (2)	1 (2)	> 0,1
инфаркт миокарда (%)	5 (10)	4 (7)	0,73
30-дневная летальность (%)	3 (6)	2 (4)	0,67
годовая летальность (%)	6 (12)	4 (7)	0,52

Данные представлены медианой с межквартильным интервалом, если не указано иначе

* различия между группами ТВА/ИИПА

3.3.1 Сравнительная характеристика изменений изучаемых показателей гемодинамики, содержания NT-proBNP и тропонина Т в сравниваемых группах

Исходные показатели гемодинамики в сравниваемых группах были близки между собой, что подтверждает высказанное ранее предположение о корректности последующего сравнения. Фракция изгнания левого желудочка (ФИ) в группе ТВА составила 0,46 [0,42; 0,49] (рис. 45), а в группе ИИПА 0,45 [0,40; 0,47] (рис. 46). Отличия оказались статистически незначимыми ($p = 0,15$).

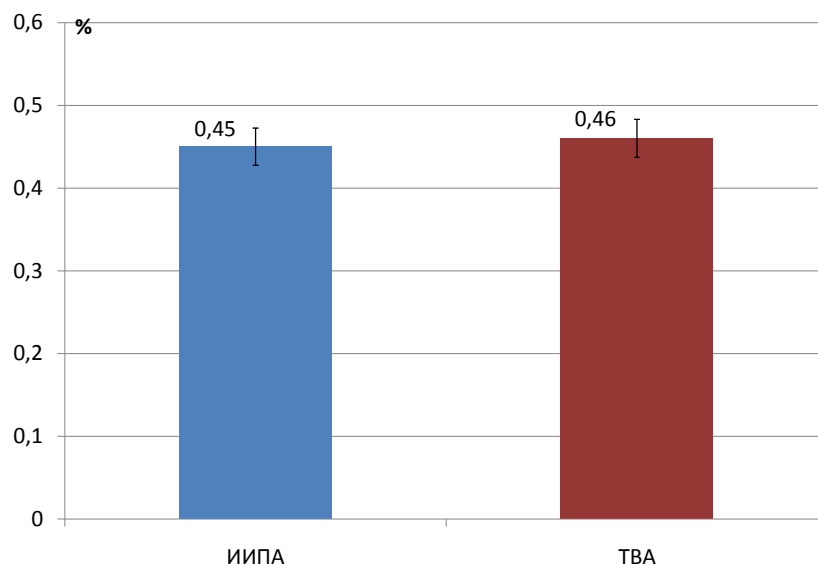


Рисунок 45. Фракция изгнания левого желудочка в сравниваемых группах на этапе «Исход». Примечание: столбик указывает медиану обсуждаемого показателя. Предел погрешности обозначает: вверх – 75% межквартильный интервал; вниз – 25% межквартильный интервал.

Значимо не отличались в исходе и значения СИ (рис 46.): группа ТВА 2,9 [2,4; 3,0] л/мин·м², группа ИИПА 2,8 [2,6; 3,1] л/мин·м² (p=0,27). .

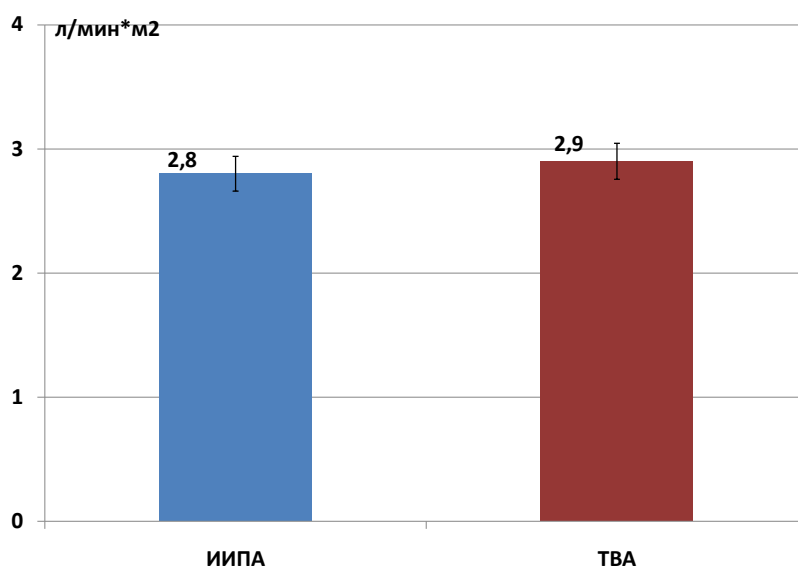


Рисунок 46. Сердечный индекс в сравниваемых группах на этапе «Исход». Примечание: столбик указывает медиану обсуждаемого показателя. Предел

погрешности обозначает: вверх – 75% межквартильный интервал; вниз – 25% межквартильный интервал.

Уровень NT-proBNP в исходе у больных группы ТВА составил 648 [511; 834] нг/мл, тогда как в группе ИИПА 688 [554; 834] нг/мл, (рис.47). Статистический анализ показал эти различия незначимыми ($p = 0,57$).

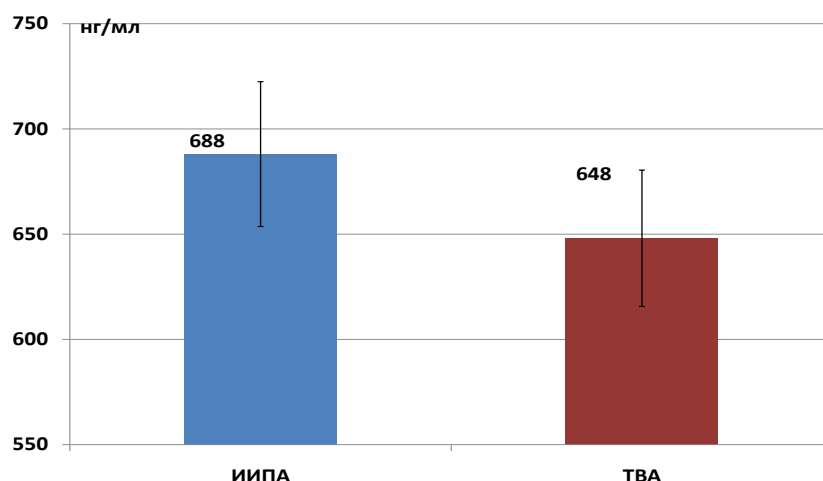


Рисунок 47. показатели NT-proBNP в сравниваемых группах на этапе «Исход». Примечание: синий столбик указывает медиану обсуждаемого показателя. Предел погрешности обозначает: вверх – 75% межквартильный интервал; вниз – 25% межквартильный интервал.

Индукция анестезии приводила к снижению изучаемых показателей в группе ТВА: ФИ уменьшалась до 0,40 [0,38; 0,44] на 12% по отношению к исходу 0,46 [0,42; 0,49] ($p = 0,007$) (рис. 48); СИ снизился до 2,5 [2,4; 2,7] на 15% ($p = 0,021$) по отношению к исходу (рис.). Интраоперационное снижение ФИ в группе ТВА сохранялось и на этапе 24 часа после операции 0,42 [0,38; 0,45] ($p = 0,05$) и возвращалось к исходным значениям на вторые сутки послеоперационного периода 0,44 [0,42; 0,47] ($p = 0,08$) (рис. 49). Сходные изменения претерпевал и СИ: его снижение в группе ТВА сохранялось на этапе 24 часа после операции 2,5 [2,4; 3,0] ($p = 0,05$) и возвращалось к исходным значениям на вторые сутки послеоперационного периода 2,8 [2,7; 3,1] ($p = 0,1$) (рис. 49)

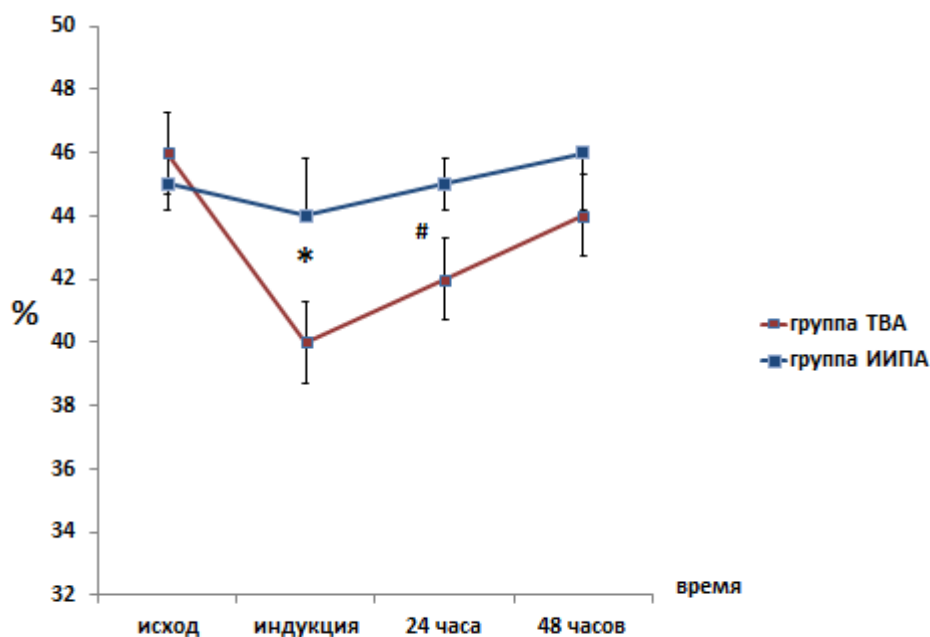


Рисунок 48. Динамика фракции изгнания левого желудочка сравниваемых групп. Примечание: * – $p = 0,007$; # – $p = 0,05$.

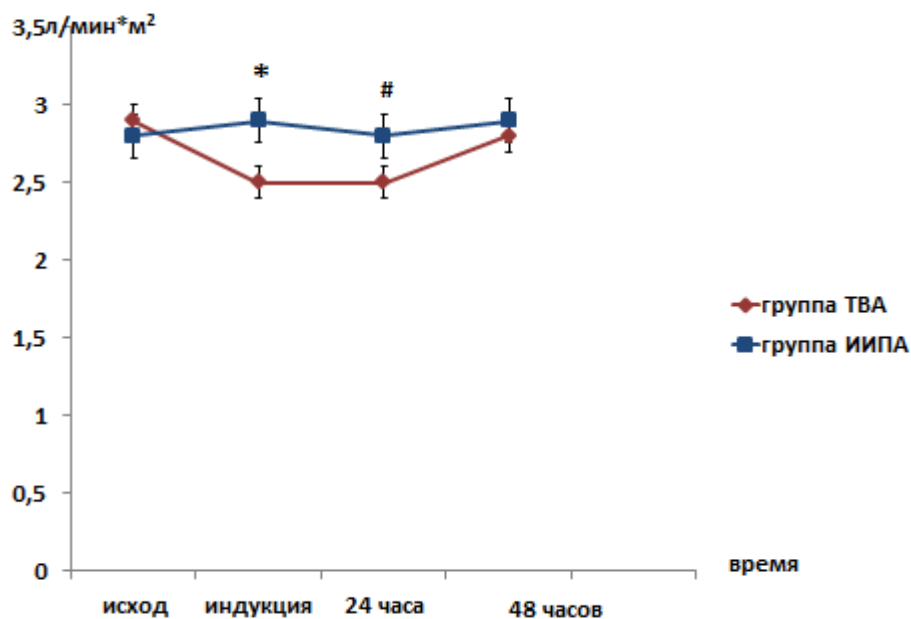


Рисунок 49. Динамика сердечного индекса сравниваемых групп. Примечание: * – $p < 0,021$; # – $p < 0,05$

В группе ИИПА ФИ и СИ, показатели систолической функции левого желудочка были стабильны на этапе индукции анестезии: ФИ составила 0,44 [0,41; 0,48], а значение СИ 2,9 [2,6; 3,1] ($p = 0,5$) по отношению к исходу и оставались стабильными на всех этапах проводимого исследования

Сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде в группе ТВА стала более выраженной, что подтверждает и динамика NT-proBNP: в первые сутки значение обсуждаемого показателя составило 931 [655; 1370] нг/мл, во вторые сутки послеоперационного периода 1053 [761; 1580] нг/мл (рис. 50).

Сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде в группе ИИПА, оцененная по динамике NT-proBNP, также стала более выраженной: в первые сутки послеоперационного периода значение обсуждаемого показателя составило 901 [701; 1150] нг/мл. и увеличилось ко вторым суткам 993 [871;1291] нг/мл. но (рис. 50).

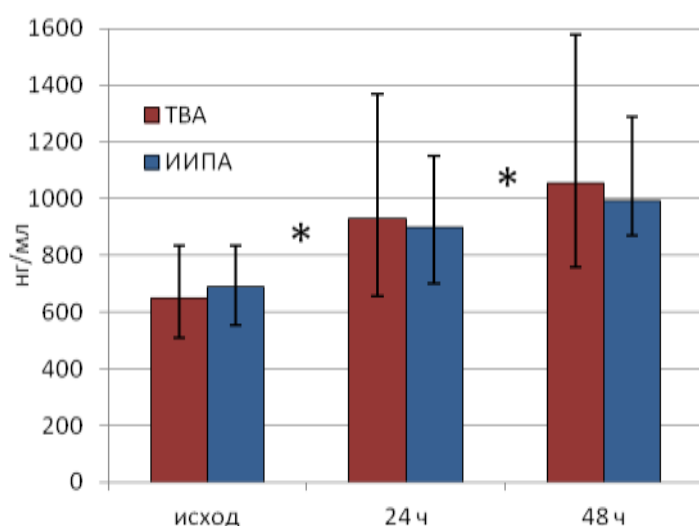


Рисунок 50. Уровень NT-proBNP до и после операции.

* разница между этапами измерения $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка индукция анестезии в группе ТВА приводит к снижению сократимости миокарда (динамика ФИ и СИ) и усугублению сердечной недостаточности (динамика NT-proBNP).

ИИПА предотвращает негативное влияние анестезии и операции на сократительную способность миокарда, вследствие благотворного влияния севофлурана на скомпрометированный миокард, возможно, через механизмы анестетического preconditionирования.

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

На сегодняшний день хорошо изучена связь ишемии миокарда в периоперационном периоде и частотой кардиальных осложнений и летальностью как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [94].

В нашем исследовании при суточном мониторингировании ЭКГ мы нашли разницу в количестве зарегистрированных случаев ишемии миокарда в группах сравнения. Частота ишемических событий в группе ТВА 28(55%), в группе ИИПА 15(20%) ($p = 0,0004$)

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 (рис. 51). «Теневые» значения тропонина Т в группе ИИПА зарегистрированы у 7 пациентов (13%) (рис. 51). Число пациентов с «теневым» значением тропонина Т в группе ИИПА достоверно ниже таковых в группе ТВА ($p = 0,04$)

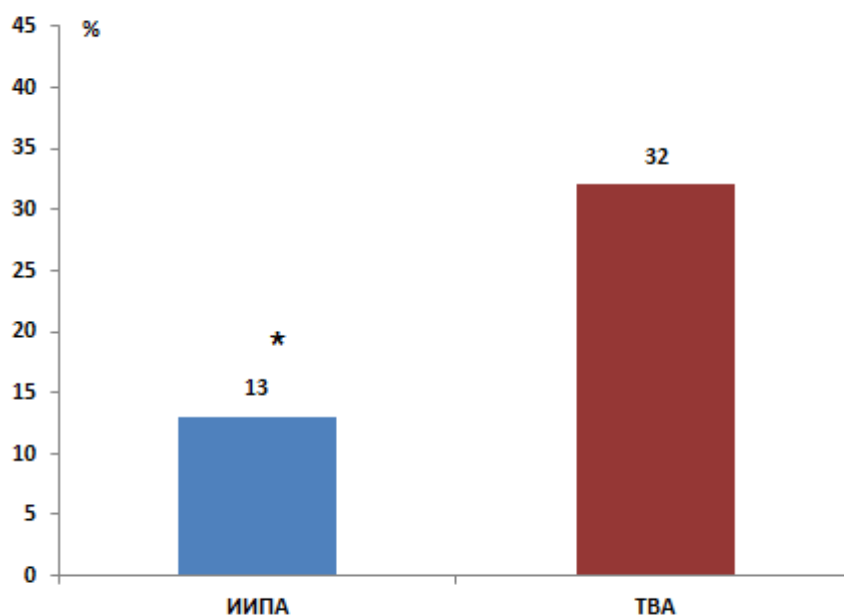


Рисунок 51. Тропонин Т в послеоперационном периоде
Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе ТВА

Еще у 4 (8%) пациентов группы ТВА содержание тропонина Т превышало пороговые значения (рис. 51) 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 установлен диагноз острого инфаркта миокарда. У одного пациента изучаемой группы ИМ развился на 5 сутки послеоперационного периода.

В нашем исследовании использование ингаляционной анестезии значительно снижает число пациентов с «теньевым» 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» ($p = 0,021$) (рис. 52).

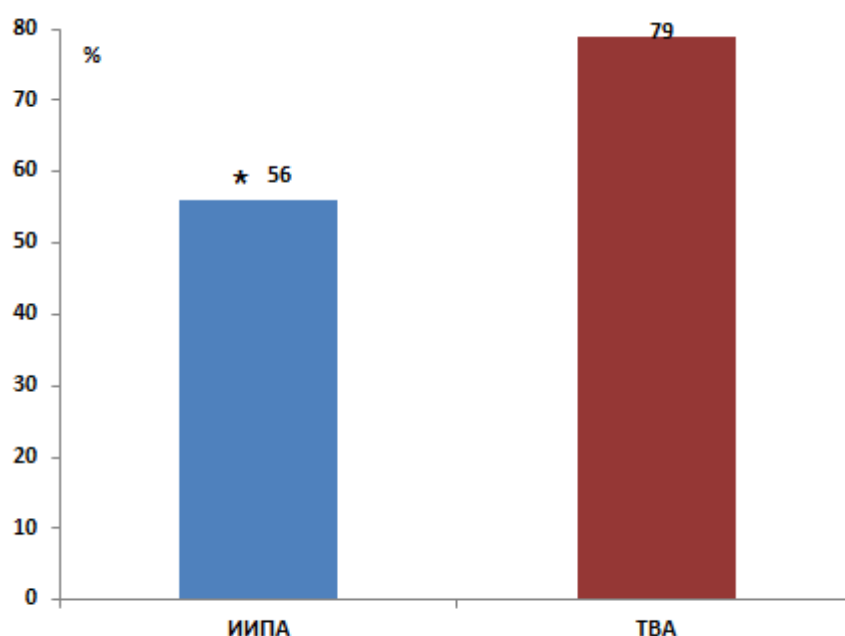


Рисунок 52. Необходимость инотропной и вазопрессорной поддержки в сравниваемых группах. Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе ТВА.

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 ($p = 0,04$). (рис. 53).

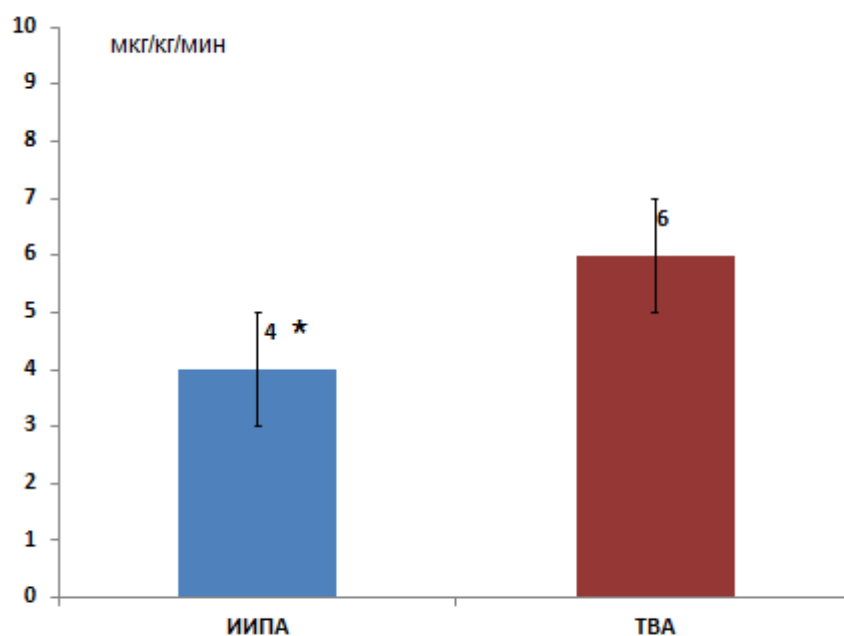


Рисунок 53. Необходимая доза инотропной и вазопрессорной поддержки, оцененная по IS. Примечание: * $p = 0,004$.

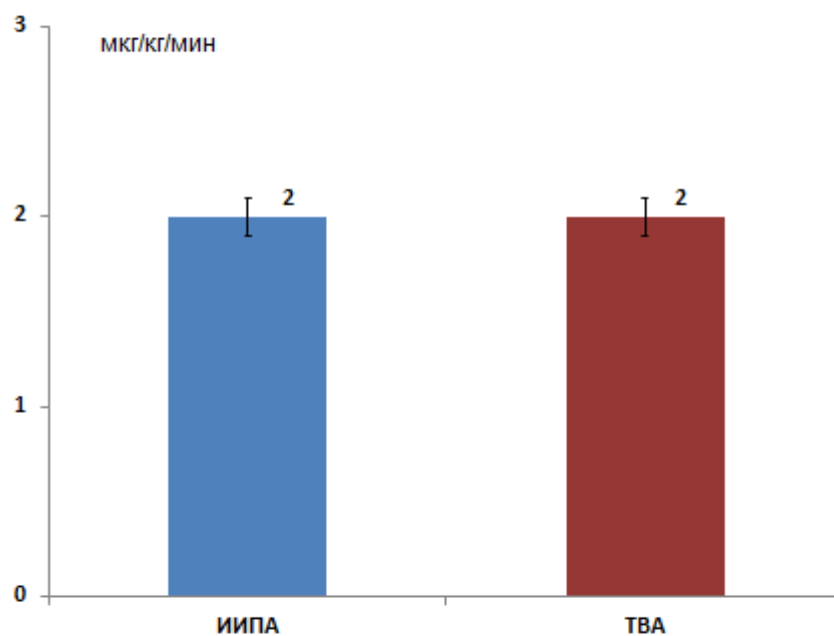


Рисунок 54. Длительность инотропной и вазопрессорной поддержки.

Период стабилизации состояния больных оказался одинаковым по продолжительности (рис. 54). 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 ($p = 0,7$)

Начиная с этапа «индукция анестезии» стали заметны существенные межгрупповые отличия. В группе ТВА происходило достоверное снижение СИ, ФИ и, на последующих этапах – рост содержания NT-proBNP, т.е. вполне предсказуемая реакция на операционную травму и серьезное медикаментозное воздействие (анестезия).

В группе с ИИПА изучаемые гемодинамические показатели оставались стабильными, как на этапе индукции анестезии, так и на протяжении всего исследования. В нашем исследовании ингаляционная индукция предотвращает ухудшение показателей сократимости миокарда у пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка во время индукции анестезии и в первые сутки послеоперационного периода. Вместе с тем, в группе ИИПА отмечался сопоставимый с группой сравнения рост содержания NT-proBNP, что возможно, может свидетельствовать о прогрессировании СН у выбранной категории больных. На сегодняшний день известно большое количество факторов способных влиять на секрецию натрий-уретических пептидов миокардом в периоперационном периоде, которые включают в себя не только степень волемии и ишемию миокарда, но и, что представляется особенно важным, степень выраженности СВО [108, 231].

Нам представляется вполне логичным предположить, что динамика уровня NT-proBNP в периоперационном периоде в большей степени отражает адаптивный ответ организма на операционную травму и в этой связи вряд ли можно ожидать влияния метода анестезии на изучаемый показатель гомеостаза. Нам представляются важными полученные значимые отличия по динамике тропонина Т, что свидетельствуют об

эффективности анестетической кардиопротекции; отсутствие же значимой разницы по частоте развития инфаркта миокарда, скорее, является следствием недостаточной выборки.

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.

3.3.3 Серьезные неблагоприятные события и летальность

В нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по частоте развития инсульта: 1 (2%) в группе ТВА; 1 (2%) в группе ИИПА, инфаркта миокарда: 5 (10%) в группе ТВА; 4 (7%) в группе ИИПА ($p = 0,73$)

В сроки “до 30 дней” летальность в группах сравнения составила: в группе ТВА — 3 (6%); ИИПА 2 (4%) ($p > 0,05$). (рис 55.).

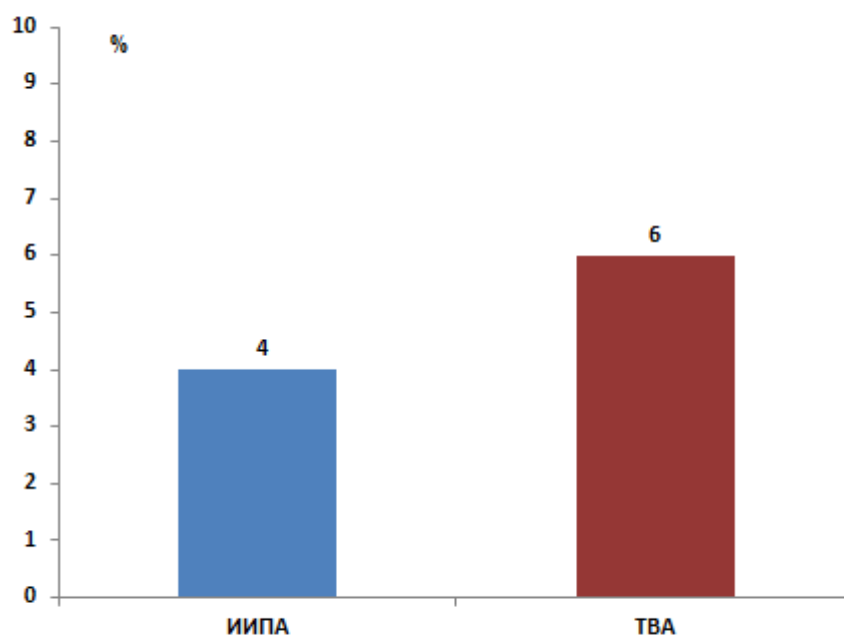


Рисунок 55. Летальность до 30 дней в группах сравнения

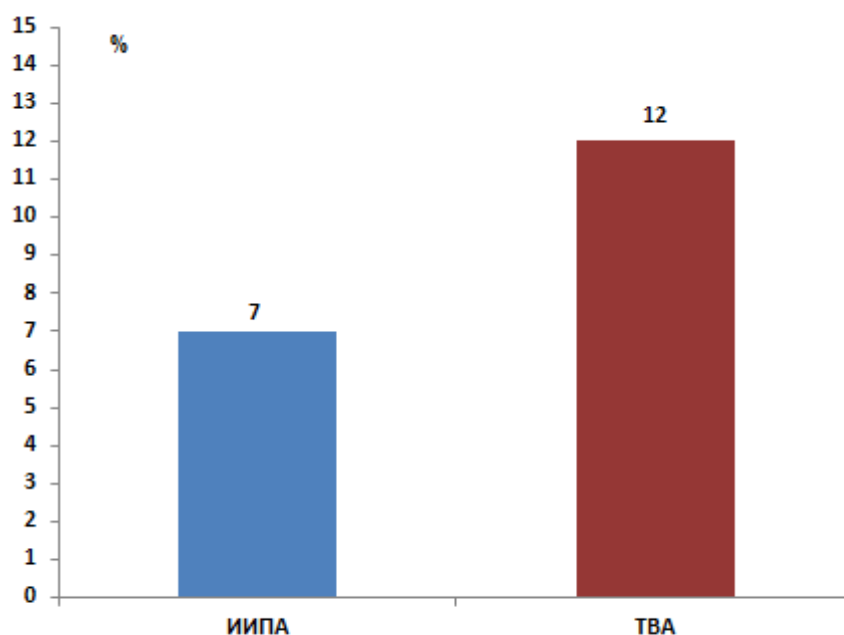


Рисунок 56. Годовая летальность в группах сравнения

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 3 [1; 5] сутки и 2 [1; 3] сутки, соответственно ($>0,05$)

Течение послеоперационного периода не отличалось в изученных группах больных при анализе времени лечения пациентов в стационаре: 12[10; 14] дней в группе ТВА и 11 [10; 14] в группе ИИПА ($p > 0,1$)

Годовая летальность в группах сравнения составила: в группе ТВА — 3 (12%); ИИПА 2 (7%) ($p > 0,05$). (рис. 56)

В мета-анализе, выполненном группой исследователей во главе с проф. Ландони (2007) [13] было показано, что NNT (number non treated – количество пациентов в контрольной группе, которое необходимо для выявления одного благоприятного исхода, если бы у них был использован тестируемый метод анестезии) для АП составляет 42 пациента для предотвращения ОИМ, а для предотвращения одного летального исхода – 75 пациентов. В некардинальной хирургии, где нет регулярно воспроизводимых эпизодов ишемии/реперфузии, по-видимому, и размер

выборки должен быть больше. Таким образом, неудивительно, что нами не получено снижения летальности и уменьшения количества ОИМ при использовании ИИПА. В связи с этим отсутствие значимых изменений летальности нельзя трактовать как отсутствие клинической значимости АП.

Данный метод профилактики неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы привлекателен, хотя бы, тем, что не требует никаких дополнительных затрат, т.к. обеспечивается самим фактом проведения ингаляционной анестезии.

3.3.4 Предикторы годовой летальности

В нашем исследовании мониторируемые гемодинамические показатели продемонстрировали хорошую прогностическую способность для прогнозирования годовой летальности. ФИлж оценивалась на разных этапах периоперационного периода, но лучшие прогностические возможности показала ФИлж определенная в предоперационном периоде. Площадь под ROC кривой составила $AUC=0,724$ (95% ДИ 0,74–0,90), что позволяет оценить модель, как хорошую (таб. 15). Точка отсечения $\leq 0,39$ чувствительность 80% специфичность 67% Odds ratio 10,5 (95% ДИ 2,6–42,3) $P = 0,0009$

Исходный показатель сердечного индекса не имел прогностической значимости, на этапе индукции он продемонстрировал хорошие прогностические возможности. Площадь под ROC кривой составила: $AUC=0,77$ [0,671; 0,853] ($p=0,0093$) (таб. 15). Точка отсечения $\leq 2,4$ л/мин·м². Чувствительность СИ составила 62,5%, специфичность 85,37%; OR =0,21 ($p=0,023$).

Таблица 15. Предикторы годовой летальности

	AUC	CO	95% ДИ
NTproBNP через 24	0,830	0,0558	0,744–0,896

NTproBNP через 48	0,801	0,0705	0,711–0,873
NTproBNP исход	0,831	0,0744	0,745–0,897
тропонин через 24 ч	0,677	0,104	0,578–0,766
ФИлж	0,724	0,0827	0,707–0,872

Исследование выявило высокую прогностическую значимость показателя NT-proBNP — на этапе индукции анестезии: AUC=0,831 [0,745; 0,897] ($p < 0,0001$) (таб. 12); точка отсечения >830 пг/мл. чувствительность 80% специфичность 80% Odds ratio 11,4 (95% ДИ 2,3–57,1) $P = 0,0030$ (рис. 57)

исход NTproBNP

AUC=0,83 (95% ДИ 0,74–0,90) ($p < 0,0001$)

Точка отсечения >830 пг/мл

чувствительность 80% специфичность 80%

Odds ratio 11,4 (95% ДИ 2,3–57,1) $P = 0,0030$

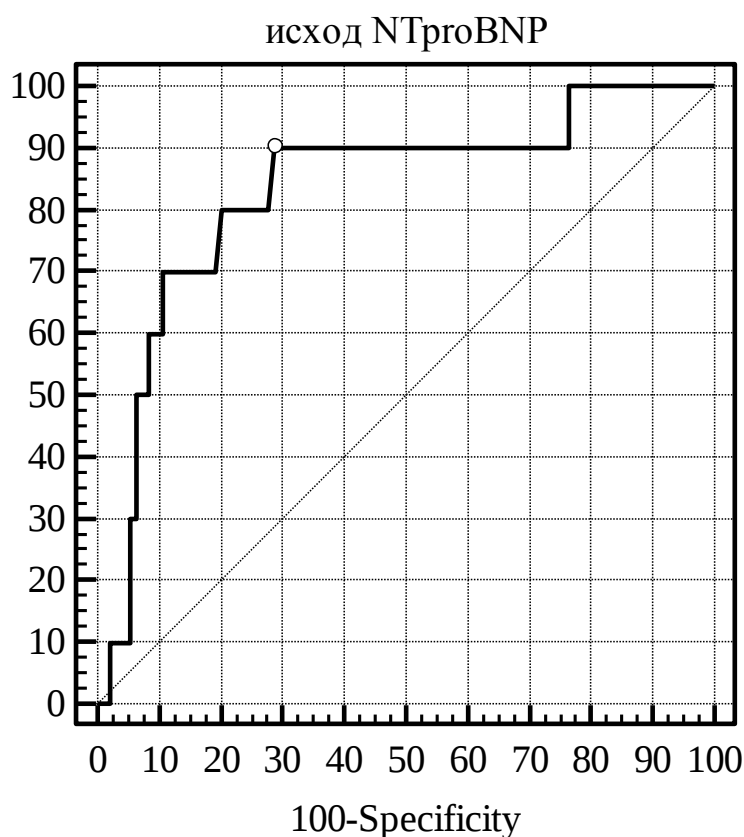


Рисунок 57. ROC-кривая зависимости NTpro-BNP в исходе и годовой летальности

Очень хорошую прогностическую значимость также показал уровень NT-proBNP измеренный в плазме крови через 24 часа после операции: AUC=0,83 (95% ДИ 0,74–0,90) ($p < 0,0001$) Точка отсечения >1153 пг/мл чувствительность 80% специфичность 78% Odds ratio 6,3 (95% ДИ 1,5–26,2) $P = 0,0109$ (рис. 58)

NTproBNP24

AUC=0,83 (95% ДИ 0,74–0,90) ($p < 0,0001$)

Точка отсечения >1153 пг/мл

чувствительность 80% специфичность 78%

Odds ratio 6,3 (95% ДИ 1,5–26,2) $P = 0,0109$

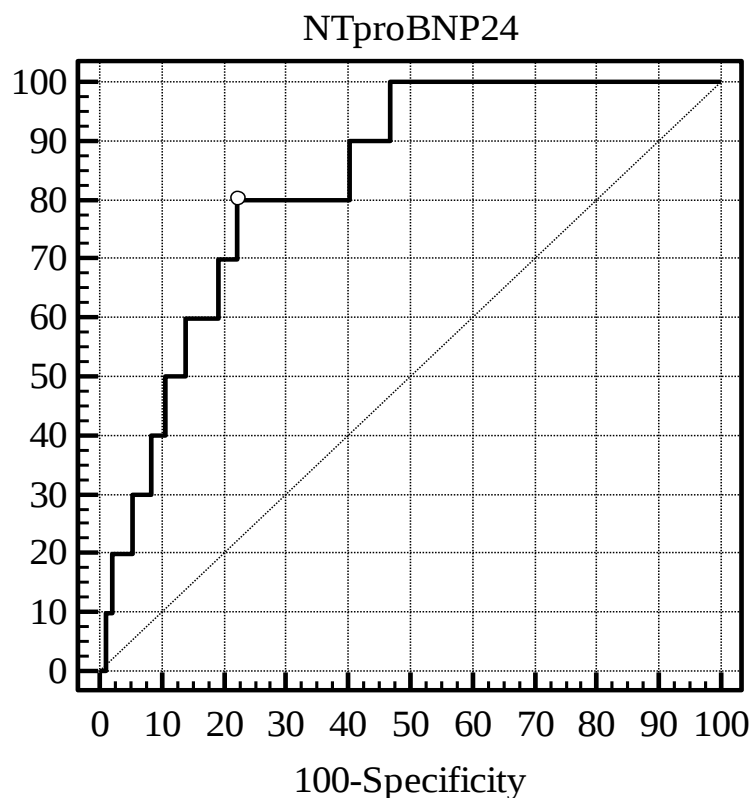


Рисунок 58. ROC-кривая зависимости NTpro-BNP на этапе 24 часа и годовой летальности

Исследование выявило высокую прогностическую значимость показателя NT-proBNP — на этапе 48 ч. послеоперационного периода: AUC=0,80 (95% ДИ 0,71–0,87) $p < 0,0001$ Точка отсечения >1121 пг/мл чувствительность 80% специфичность 67% Odds ratio 6,7 (95% ДИ 1,4–33,0) $P = 0,0201$ (рис. 59).

NTproBNP48

AUC=0,80 (95% ДИ 0,71–0,87) $p < 0,0001$

Точка отсечения >1121 пг/мл

чувствительность 80% специфичность 67%

Odds ratio 6,7 (95% ДИ 1,4–33,0) $P = 0,0201$

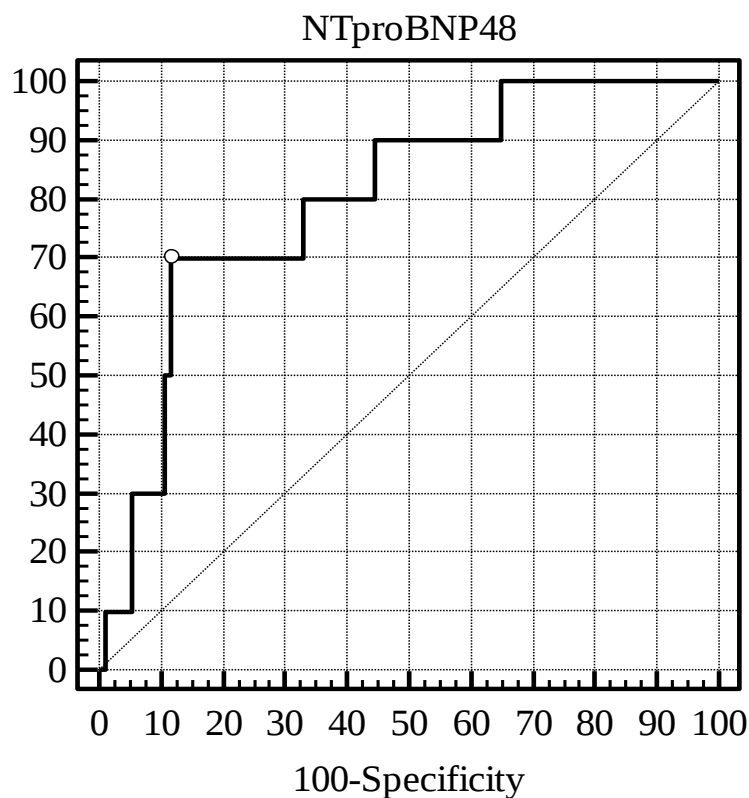


Рисунок 59. ROC-кривая зависимости NTpro-BNP на этапе 48 часов и годовой летальности

Наше исследование выявило удовлетворительную прогностическую значимость тропонин Т, измеренного через 24 ч. После операции: AUC=0,68 (95% ДИ 0,58–0,77) точка отсечения >0,01 нг/мл чувствительность 80% специфичность 48% Odds ratio 3,3 (95% ДИ 0,67–16,3) $P = 0,1430$ (рис. 60)

тропонин 24 ч

AUC=0,68 (95% ДИ 0,58–0,77)

точка отсечения >0,01 нг/мл

чувствительность 80% специфичность 48%

Odds ratio 3,3 (95% ДИ 0,67–16,3) $P = 0,1430$

точка отсечения >0,02 нг/мл

чувствительность 50% специфичность 80%

Odds ratio 3,3 (95% ДИ 0,89–12,5) $P = 0,0740$

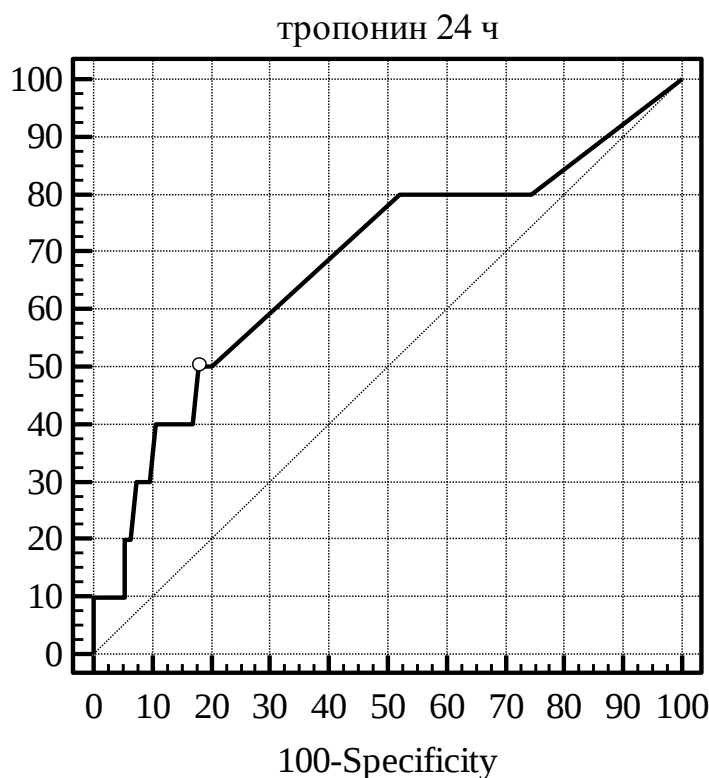


Рисунок 60. ROC-кривая зависимости тропонина Т на этапе 24 часа и годовой летальности

3.4 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 группах сравнения представлены в таблице 16

Таблица 16. Характеристика периоперационного периода в группах сравнения

Показатель	ТВА	ИИПА	P
Число наблюдений, n	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±0,03	0,12
Длительность операции, мин.	146 [136-177]	145 [130-173]	0,574
Количество инцидентов артериальной гипоксемии, %	3 (6%)	6 (11%)	0,50
SrO ₂ 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 с	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

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 ($SpO_2 < 90\%$) (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), $p = 0,4$;

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 $p < 0,01$) При вычислении отношения шансов (Odds Ratio) выяснилось, что риск развития п/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 раз выше** (OR=10,8 с 95%ДИ (CI) от **2,85-40,68**; $p < 0,001$).

Таблица 17. Отношение шансов факторов развития ПОД

Фактор	Отношение шансов	95% ДИ	p
ИИПА	0,2	0,06-0,70	0,01
Гипотония	1,4	0,47-3,99	0,6
десатурация	10,8	2,85-40,69	< 0,001

Изменения содержания маркера нейронального повреждения – белка S100b в группах сравнения в зависимости от метода анестезии представлены на рис. 61.

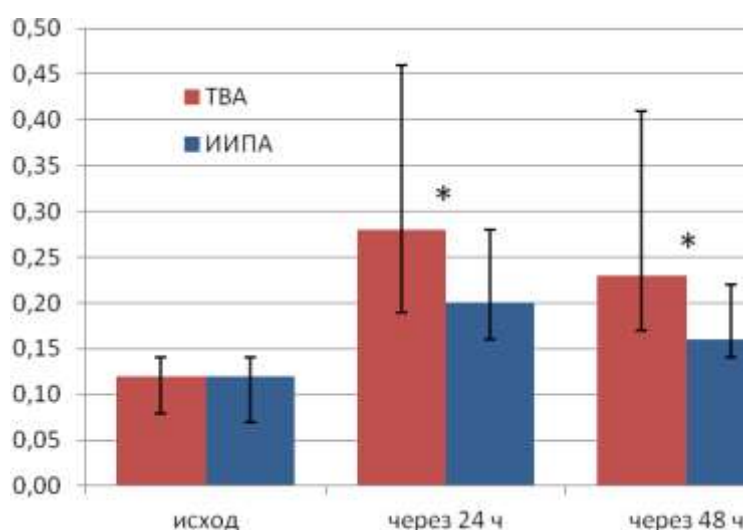


Рисунок 61. Динамика белка S100b в группах сравнения в зависимости от метода анестезии.

При отсутствии 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 $p < 0,001$) соответственно (табл. 15).

3.4.1 Стратификация по наличию инцидентов интраоперационной гипотонии на 20% от исходных показателей и длительностью более 5 минут

Снижение АД на 20% от исходных показателей длительностью более 5 минут значимо не влияло на уровень S100b и значения ICDSC после операции у пациентов из одной группы. Также наличие инцидентов интраоперационной гипотонии значимо не влияло на частоту инцидентов послеоперационного делирия.

Таблица 18. Уровень S100b, значения ICDSC и количество инцидентов делирия в группах сравнения со стратификацией по наличию эпизодов гипотонии

Показатель	ТВА		Значимос ть внутри- группово й разницы, р	ИИПА		Значимос ть внутри- группово й разницы, р
инцидент гипотонии	да	нет		Да	Нет	
Число наблюдений, n	17	31		19	36	
S100b 24, мкг/л	0,26 [0,18 – 0,37]	0,30 [0,18 – 0,54]	0,6	0,22 [0,16 – 0,31]	0,19 [0,15 – 0,29]	0,3
S100b 48, мкг/л	0,24 [0,17 – 0,39]	0,23 [0,17 – 0,42]	0,9	0,16 [0,12 – 0,25]	0,16 [0,14 – 0,22]	0,6
ICDSC (24ч)	2 [0– 3]	2 [0– 3]	0,5	0 [0– 2]	0 [0– 2]	0,8
ICDSC (48ч)	1 [0– 2]	0 [0– 2]	0,7	0 [0– 1]	0 [0– 1]	0,7
Количество инцидентов делирия	5 (29%)	8 (26%)	0,9	2 (11%)	2 (6%)	0,9

3.4.2 Стратификация по наличию инцидентов интраоперационной церебральной десатурации на 20% от исходных показателей

Таблица 19. Уровень S100b, значения ICDSC и количество инцидентов делирия в группах сравнения со стратификацией по наличию эпизодов церебральной десатурации.

Показатель	ТВА		Значимос ть внутри- группово й разницы, р	ИИПА		Значимос ть внутри- группово й разницы, р	Значимост ь меж- групповой разницы, р	
	да	нет		Да	Нет		да	нет
Инцидент десатурации								
Число наблюдений, n	22	26		18	37			
S100b 24, мкг/л	0,35 [0,21 – 0,57]	0,22 [0,16 – 0,37]	< 0,05	0,27 [0,21 – 0,35]	0,19 [0,15 – 0,24]	< 0,01	0,2	0,08
S100b 48, мкг/л	0,31 [0,22 – 0,69]	0,19 [0 15– 0,34]	< 0,01	0,22 [0,15 – 0,37]	0,15 [0,12 – 0,20]	0,01	0,04	0,02
ICDSC (24ч)	3 [0– 5]	2 [0– 3]	> 0,05	2 [2– 3]	0 [0– 1]	< 0,01	0,3	0,01
ICDSC (48ч)	1 [0– 4]	1 [0– 2]	0,3	1 [0– 1]	0 [0– 0]	< 0,01	0,7	0,04
Количество инцидентов делирия	11 (50%)	2 (8%)	< 0,01	3 (17%)	1 (3%)	0,09	< 0,05	0,6

В группе ТВА отмечена сильная отрицательная корреляционная зависимость между величиной белка S100b, измеренном через 24 часа после операции и церебральной сатурацией (рис. 62) (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,87$; $p < 0,0001$). Подобная связь была значительно слабее в группе больных с ИИПА (рис. 62) ($\rho = -0,48$; $p = 0,02$), при уровне значимости разницы коэффициентов корреляции $p < 0,001$.

В группе ТВА сохраняется сильная отрицательная корреляционная зависимость между величиной белка S100b, измеренном через 48 часов после операции и церебральной сатурацией (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,76$; $p < 0,0001$), связь была значительно слабее в группе больных с ИИПА (рис. 62) ($\rho = -0,53$; $p = 0,02$), при значимой разнице коэффициентов корреляции $p = 0,046$.

По остальным параметрам значимой разницы в коэффициентах корреляции нет.

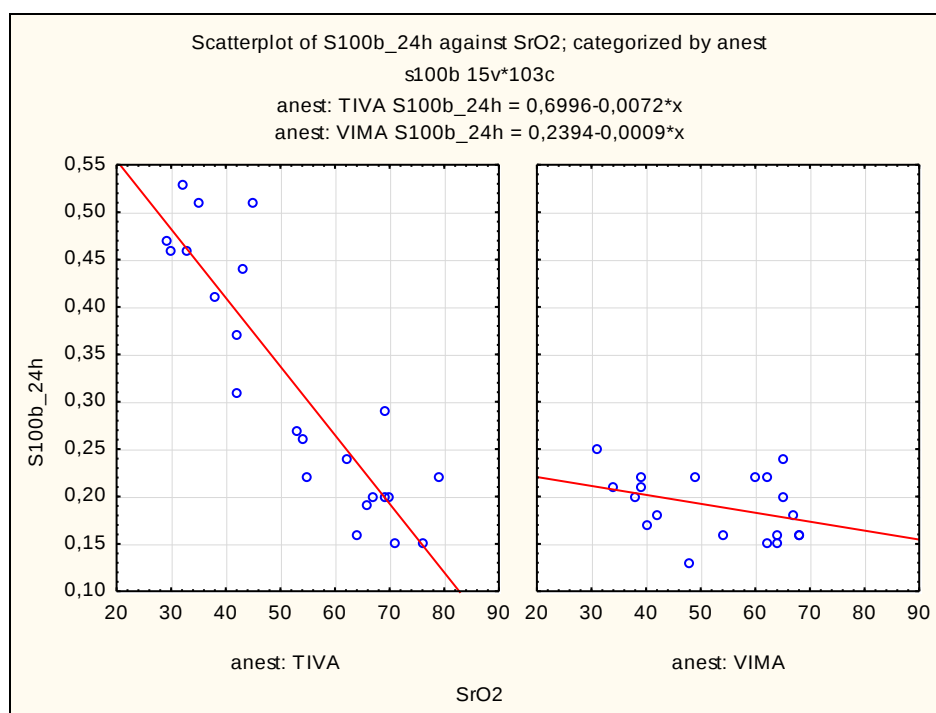


Рисунок 62. Диаграммы рассеяния корреляционной связи уровня S100b и церебральной сатурации.

3.4.3 Анализ связи ПОД с церебральной гипоксемией

Анализ связи (зависимости) инцидентов ПОД с уровнем церебральной гипоксемии проводился посредством логистической регрессии (вероятность развития делирия, в зависимости от величины церебральной сатурации). В результате анализа параметры регрессионной модели для пациентов с высоким риском церебральных осложнений оказались статистически значимыми (коэффициент регрессии, критерий согласия при $p < 0,001$) (рис. 63).

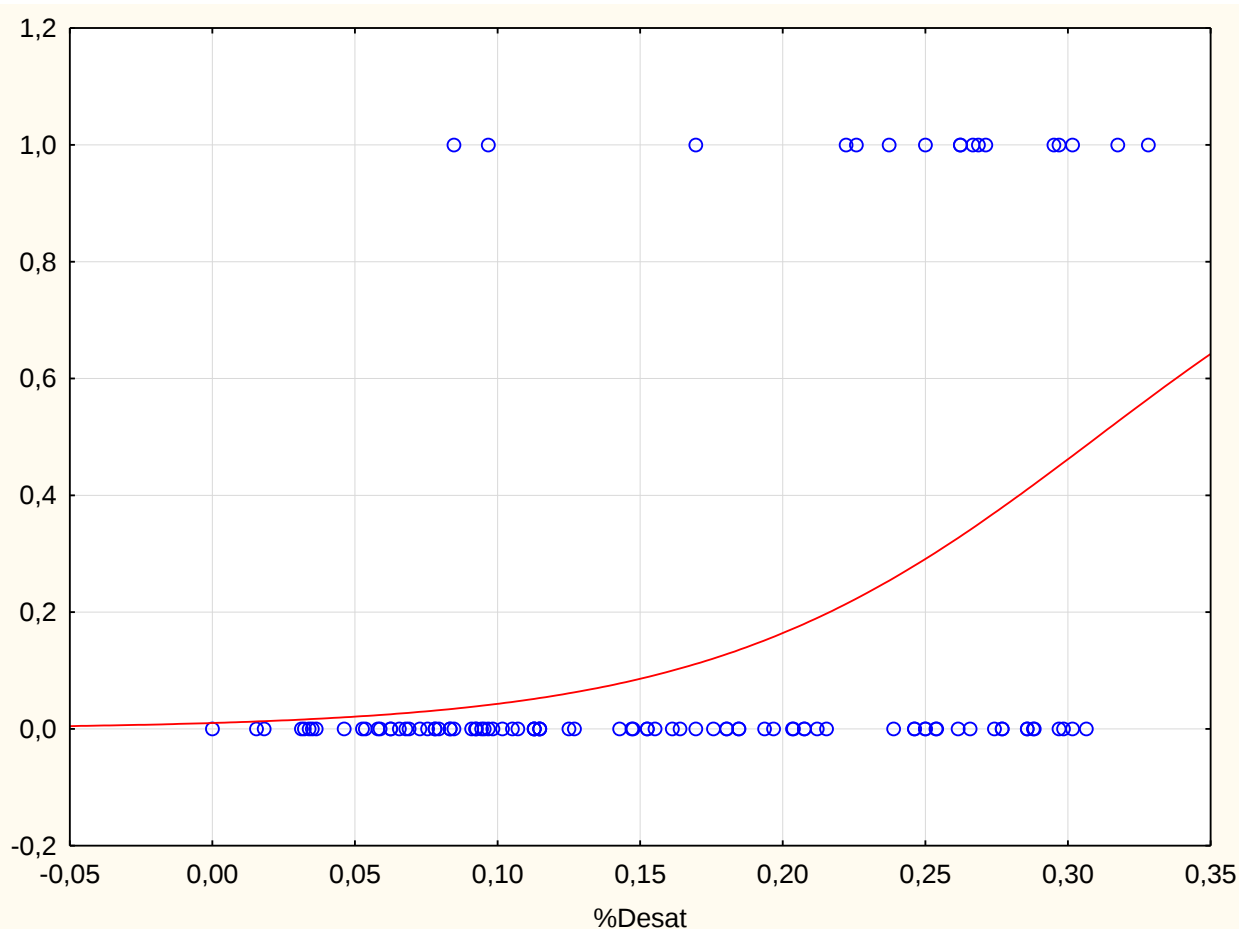


Рисунок 63. Регрессионный анализ (логистическая регрессия) связи инцидентов ПОД с уровнем интраоперационной церебральной десатурации: статистическая модель вероятности (ось Y) развития делирия в зависимости от величины десатурации. Во всех группах хи-квадрат = 17,930; $p = 0,00002$

Регрессионный анализ показал, что уровень интраоперационной церебральной десатурации явился обоснованным предиктором ПОД. ($p = 0,00002$; Хи-квадрат = 17.930).

Изучение разделительной способности церебральной десатурации в интраоперационном периоде с помощью ROC-анализа продемонстрировало возможность такого предсказания.

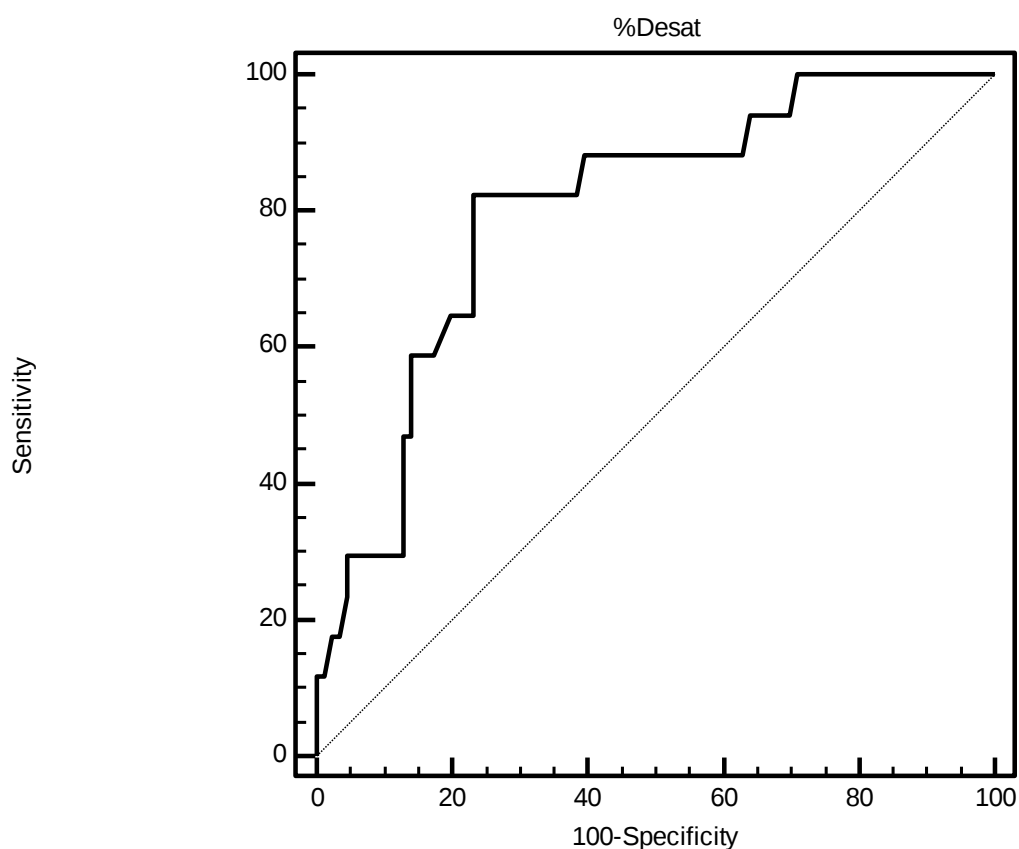


Рисунок 64. ROC-кривая: чувствительность и специфичность (%) церебральной десатурации в интраоперационном периоде, для оценки риска развития ПОД

Таблица 20. Прогностическая значимость церебральной десатурации

Площадь под кривой (AUC)	0,801
Стандартная ошибка	0,0561
95% Доверительный интервал	0,711 to 0,873
z статистика	5,372
Уровень значимости P (Площадь=0.5)	<0,0001

Критерий	Чувствительность	Специфичность
≥ 0	100,00	0,00
$>0,0833$	100,00	29,07
$>0,0847$	94,12	30,23
$>0,0952$	94,12	36,05
$>0,0968$	88,24	37,21
$>0,1639$	88,24	60,47
$>0,1695$	82,35	61,63
$>0,2154$	82,35	76,74
$>0,2373$	64,71	76,74
$>0,2462$	64,71	80,23
$>0,25$	58,82	82,56
$>0,2615$	58,82	86,05
$>0,2623$	47,06	86,05
$>0,2656$	47,06	87,21
$>0,2712$	29,41	87,21
$>0,2881$	29,41	95,35
$>0,2951$	23,53	95,35
$>0,2969$	17,65	96,51
$>0,2985$	17,65	97,67
$>0,3016$	11,76	98,84
$>0,3065$	11,76	100,00
$>0,3281$	0,00	100,00

Прогностическая значимость церебральной десатурации 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. Также определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) по таблице массива точек (табл. 20):

- 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 $Se \approx Sp$.

3.4.4 Анализ связи ПОД с уровнем белка S100b, измеренном через 24 часа после операции

Анализ связи (зависимости) послеоперационного делирия с уровнем белка S100b, измеренном через 24 часа после операции проводился посредством логистической регрессии (вероятность развития делирия, в зависимости от величины белка S100b). В результате анализа параметры регрессионной модели для пациентов с высоким риском церебральных осложнений оказались статистически значимыми (коэффициент регрессии, критерий согласия при $p < 0,001$) (рис. 65), что показывает возможность оценить риск развития п/о делирия, в зависимости от величины белка S100b

.

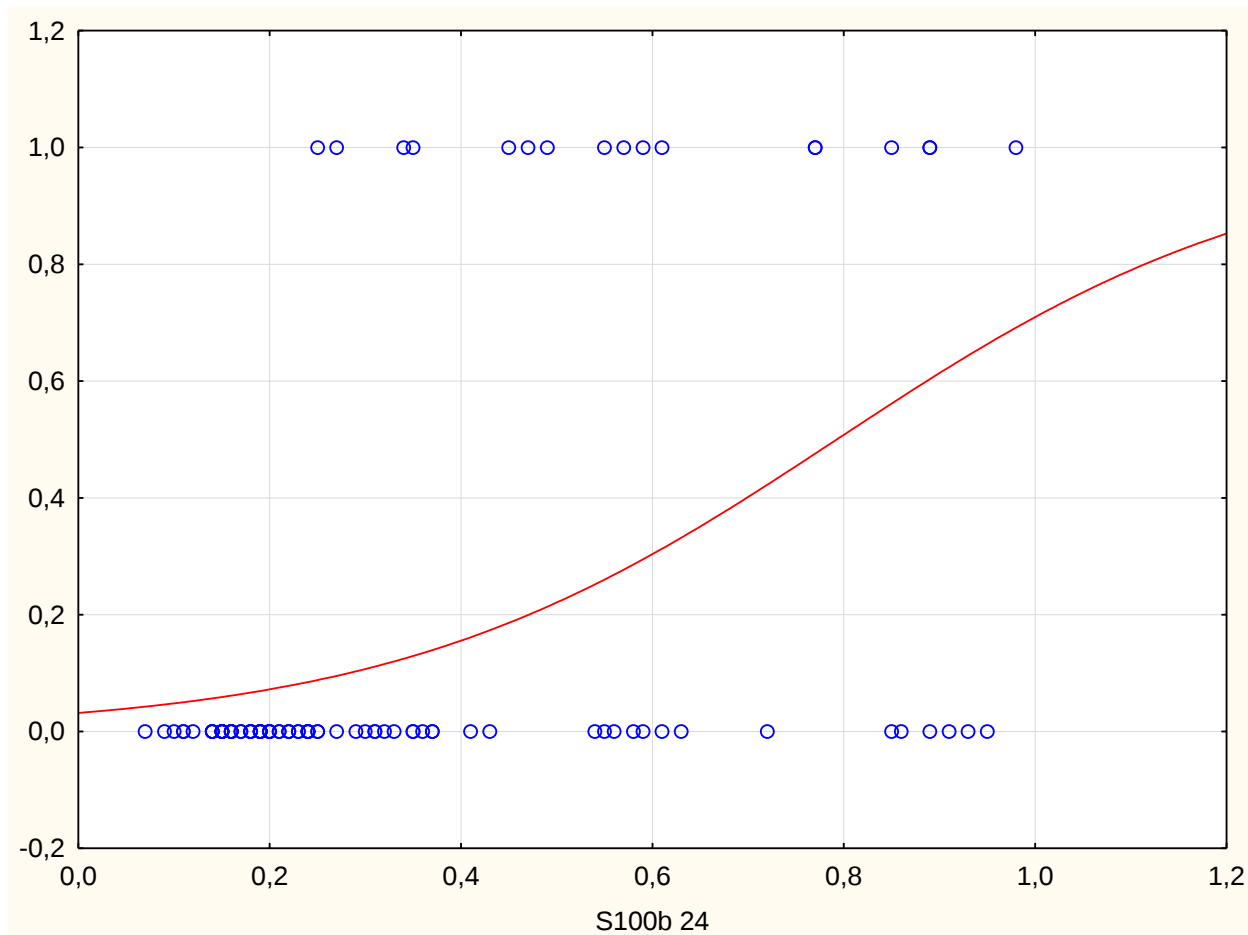


Рисунок 65. Регрессионный анализ (логистическая регрессия) — связь бинарного (да/нет) признака (делирий) с количественным признаком (S100b) через 24 часа после операции. Статистическая модель вероятности (ось Y) развития делирия в зависимости от величины S100b (ось X). Во всех группах хи-квадрат = 17,655 $p = 0,00003$

Регрессионный анализ показал, что уровень белка S100b в крови на этапах периоперационного периода, явился обоснованным предиктором ПОД. ($p = 0,000031$; Хи-квадрат =17.655).

Изучение разделительной способности уровня белка S100b в крови на этапах периоперационного периода, явился обоснованным предиктором ПОД с помощью ROC-анализа продемонстрировало возможность такого предсказания.

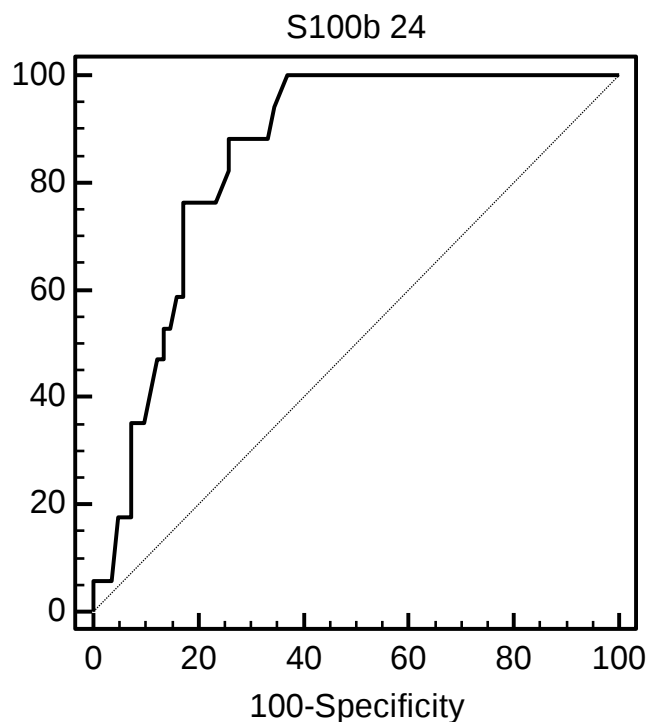


Рисунок 66 ROC-кривая: чувствительность и специфичность уровня белка S100b в крови на этапах периоперационного периода, для оценки риска развития ПОД

Таблица 21. Прогностическая значимость теста определения содержания белка S100b

Площадь под ROC кривой (AUC)		0,850
Стандартная ошибка		0,0390
95% Доверительный интервал		0,764 to 0,914
z статистика		8,995
Уровень значимости P (Площадь=0.5)		<0,0001
Критерий	Чувствительность	Специфичность
$\geq 0,07$	100,00	0,00
$> 0,24$	100,00	62,96
$> 0,25$	94,12	65,43
$> 0,27$	88,24	66,67
$> 0,33$	88,24	74,07
$> 0,34$	82,35	74,07
$> 0,35$	76,47	76,54
$> 0,43$	76,47	82,72
$> 0,49$	58,82	82,72
$> 0,54$	58,82	83,95
$> 0,55$	52,94	85,19

>0,56	52,94	86,42
>0,57	47,06	86,42
>0,58	47,06	87,65
>0,59	41,18	88,89
>0,61	35,29	90,12
>0,72	35,29	92,59
>0,85	17,65	92,59
>0,86	17,65	95,06
>0,89	5,88	96,30
>0,95	5,88	100,00
>0,98	0,00	100,00

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. Для определения порогового значения (порог отсечения, точка «cut-off») уровня белка, позволяющего оптимальным образом выделить группу больных с высоким риском развития ПОД, использовался набор критериев, описанный в разделе II.7: индекс Юдена, «точка баланса», максимум специфичности при фиксированной чувствительности (80%). Также определен оптимальный порог отсечения (optimal cut-off value) по таблице массива точек (табл. 21):

- 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≈Sp — это S100b>0,35 мкг/л. Чувствительность равна 76%, специфичность — 77%.

Выбранная категория больных имела повышенный риск развития послеоперационного делирия (ПОД) по NICE [206] и, как минимум, один серьезный инициирующий фактор [128] — интраоперационную церебральную гипоксемию. В результате частота развития ПОД в группе

ТВА составила 13 (27%) против 4 (7%) ($p < 0,01$) в группе ИИПА, а риск развития п/о делирия в группе ТВА оказался в 5 раз выше, чем в группе ИИПА. Эти данные невозможно объяснить с позиции различного влияния препаратов на церебральный кровоток и метаболизм ЦНС, т.к. в выделенных группах отсутствовала статистически значимая разница в частоте развития эпизодов церебральной гипоксемии. По-видимому, их (результаты) следует трактовать как весомое доказательство наличия у севофлурана нейропротекторных свойств. Подтверждает сделанное заключение значимость связи ПОД с эпизодами церебральной гипоксемии в группе ТВА и отсутствие ее таковой в группе ИИПА. Таким образом, по-видимому, имеет место реализация эффекта анестетического preconditionирования ЦНС.

Интересно, что похожие результаты были получены ранее Schoen J. et al., (2011) [240], правда, при кардиохирургических операциях, выполненных в условиях искусственного кровообращения.

Однако нельзя игнорировать и результаты исследования Deiner S. et al., [90], который показал, что у больных некардиохирургического профиля, напротив, когнитивные функции, оцениваемые по шкале MMSE, были лучше в группе ТВА, чем в группе изофлурана, в первую неделю после операции. Вместе с тем, обращает внимание тот факт, что в цитируемой работе у 70-ти летних пациентов использовались концентрации изофлурана на выдохе, равные 2–3 МАК (!), что вызывает серьезные опасения в плане развития нейротоксического эффекта анестетика.

В нашем исследовании обнаружена сильная корреляционная связь церебральной гипоксемии с уровнем белка S100b через соответствующие временные интервалы, (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,87$; $p = < 0,0001$) у больных с ТВА. 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. Коль скоро повреждение носит органический характер, очевидны трудности лечения ПОД. Конечно, это всего лишь гипотеза, нуждающаяся в экспериментальном и, конечно, клиническом подтверждении.

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 вычислении отношения шансов (Odds Ratio) выяснилось, что риск развития п/о делирия в группе пациентов с церебральной десатурацией в **10,8** раз выше (OR=10,8 с 95%ДИ (CI) от **2,85–40,69**, $p < 0,001$).

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.

Тест на белок S100b может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия: при его уровне выше 0,35 мкг/л он с чувствительностью 76% и специфичностью 77% предсказывает развития послеоперационного делирия.

Наше исследование показало высокую прогностическую значимость церебральной десатурации для оценки риска ПОД. Десатурация более чем на 22% с чувствительностью 82% и специфичностью 77% предсказывает развитие делирия у пациентов с сопутствующими ЦВЗ.

3.5 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, которые были рандомизированы на 2 группы сравнения методов анестезиологического пособия: 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.

Таблица 22. Клиническая значимость анестетической органопротекции.

	ТВА	ИИПА	р
инсульт	4 (3%)	2(1%)	> 0,1
инфаркт миокарда	10 (7%)	7 (4%)	> 0,1
годовая летальность	16 (11%)	9 (6%)	0,09
композитный исход	30 (20%)	18 (11%)	0,04

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 ТВА 16 (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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодно в мире производится более 200 млн. операций [270]. Несмотря на значительный прогресс в техническом оснащении оперативных вмешательств и достижений в мониторинге жизненных функций пациентов, сохраняется достаточно высокая периоперационная заболеваемость и летальность от сердечно-сосудистых осложнений. Почти 1 млн. пациентов переносят нефатальный инфаркт миокарда, остановку сердца или умирают от коронарной патологии в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах [93]. Более чем половина из 40 000 смертей после оперативных вмешательств в США обусловлены кардиальными причинами [177]. По данным обширных исследований общая частота осложнений при некардиохирургических вмешательствах в мире составляет 7-11% с летальностью 0,8-1,5%, причем в 42% наблюдений эта летальность обусловлена кардиальными осложнениями Devereaux P.J. с соавт. [91, 120]. указывают, что 30-дневная летальность при различных операциях умеренного и высокого риска составляет около 2% и повышается до 5% у больных с высоким кардиальным риском. Для Европы с численностью населения более 500 млн. человек количество оперативных вмешательств составит около 19 млн., причем около 30% последних, т.е. не менее 5,7 млн. — это обширные операции у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (Kristensen S.D., 2014). Исходя из представлений о частоте периоперационных кардиальных осложнений, очевидно, что в странах Европейского союза ежегодно развивается не менее 167 тыс. таких осложнений, в том числе 19 тыс. осложнений с летальным исходом (Kristensen S.D., 2014). Ишемия миокарда наблюдается более чем у 74% пациентов с ИБС и при некардиальных операциях [177]. Предупреждение ишемии миокарда традиционно фокусировалось на поддержании баланса между доставкой и потреблением кислорода, поддержанием адекватного коронарного кровотока. Для поддержания адекватного коронарного

перфузионного давления, прежде всего, обращают внимание на выбор анестезиологических препаратов, обладающих минимальным влиянием на системную и регионарную гемодинамику [14] Таким образом, очевидно, что профилактика и эффективное лечение кардиальных осложнений при некардиохирургических оперативных вмешательствах относится к наиболее актуальным проблемам современной анестезиологии-реаниматологии.

Вместе с тем существует проблема не менее актуальная, но гораздо хуже исследованная – это проведение анестезии пожилым пациентам, которых мы позволили себе назвать пациентами «группы высокого риска церебральных осложнений». Одним из наиболее сложных и недостаточно разработанных вопросов современной анестезиологии остается поиск оптимальных методов периоперационной защиты нейро-психической сферы больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями. Количество таких больных существенно увеличивается с возрастом, они все чаще становятся пациентами общехирургических стационаров. Известно, что число инвалидов, перенесших инсульт, приближается к 1 млн., а среди них у 25% имеет место выраженная деменция [27]

В группе пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, перенесшими ПОД, отмечаются более высокие цифры послеоперационной и годовой летальности, чем у больных, течение послеоперационного периода которых прошло без нейро-психических осложнений [192, 233].

Таким образом, пациенты с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений в некардиальной хирургии — серьезная проблема, требующая от анестезиолога особого внимания и, возможно, специальной подготовки пациентов.

Одним из возможных вариантов такой подготовки (прекондиционирование) является использование метода ингаляционной индукции и поддержания анестезии. Защитные эффекты обсуждаемой методики складываются из благоприятного гемодинамического профиля галогенсодержащих анестетиков у больных в периоперационном периоде

[143,19], кардиопротекции, развивающейся в результате анестетического прекондиционирования [10, 86,29] и выраженных противовоспалительных свойствах севофлурана, нашедшие подтверждение как в экспериментальных [190, 121], так и в клинических исследованиях. [238, 99]

Проблеме АП в последнее десятилетие было уделено достаточно внимания [85, 152], и рекомендации предпочтительного использования ингаляционных методик содержатся в одном из последних руководств по кардиоанестезиологии [155].

На сегодняшний день ИА исключена из рекомендаций АСС/АНА. В соответствии с рекомендациями АСС/АНА 2014 года, выбор вида анестезии (ингаляционная или тотальная внутривенная) обоснован критериями, не связанными с предупреждением ишемии или инфаркта миокарда (уровень доказательности А) [102].

Исследование, которое послужило поводом для исключения ИА из рекомендаций АСС/АНА было выполнено M.D. Seeberger и соавт. у пациентов с высоким риском ИБС или подтвержденным диагнозом ИБС, оперированных в плановой некардиальной хирургии. Авторы обнаружили, что ТВА на основе пропофола и ИА на основе севофлурана не отличаются по частоте регистрируемой периоперационной ишемии миокарда, не оказывают влияния на повышение уровня тропонина Т и NT-proBNP в послеоперационном периоде и частоту инфарктов миокарда, а также не влияют на годовую летальность [174]. На наш взгляд, основными недостатками этого большого и хорошо организованного исследования явилось то, что авторы в группе ИА проводили индукцию анестезии препаратами для ТВА и, что самое главное, не привели данных по использованным дозировкам севофлурана во время поддержания анестезии. Вызывает возражения и значительное количество пациентов (более 20%) с сопутствующим сахарным диабетом, включенных в исследование, на что обратили внимание и другие авторы. [280]. Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что

сопутствующий сахарный диабет и гипергликемия отменяют защитные эффекта АПК [124, 125].

В дополнении важно отметить, что формулировка «недостаточно доказательств» эффективности ИА в рекомендациях АСС/АНА для некардиальной хирургии предполагает продолжение поиска в указанном направлении. G. Landoni — автор мета-анализа и одного РКИ в некардиальной хирургии, которые не выявили значимых различий во влиянии севофлурана или десфлурана по сравнению с внутривенными анестетиками на клинические исходы, все же отметил, что кардиопротективные свойства галогенсодержащих анестетиков могут проявляться у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений. [153]. Что же касается пациентов с сопутствующими ЦВЗ или с «высоким риском церебральных осложнений», то клинических исследований, посвященных изучению нейропротекторных свойств ИА и их сравнительному анализу с внутривенными анестетиками в доступной нам литературе мы не встретили.

На момент начала нашего исследования было известно, что в основе феномена ишемического и фармакологического прекондиционирования лежит передача сигнала через каскады протеинкиназ, каждый из которых, так или иначе заканчивается на ключевом ферменте — киназе гликогенсинтазы типа β . Подавление ее активности за счет фосфорилирования предотвращает открытие комплекса неспецифической митохондриальной поры и последующее высвобождение проапоптотических агентов [130].

Логичным было предположить, что феномен АПК севофлураном, как составная часть фармакологического прекондиционирования, также реализуется через инактивацию (фосфорилирование) ГСК- β и, соответственно, в условиях эксперимента можно будет отработать методику применения севофлурана для максимальной реализации его защитного эффекта на головной мозг и миокард.

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

Результаты экспериментального исследования показали, что севофлуран в концентрации 2,0–2,5 МАК двукратно повышает количество фосфорилированной формы ГСК-3 β в головном мозге крыс ($p < 0,05$). Похожий эффект отмечен и в гомогенатах миокарда экспериментальных животных: инсуффляция севофлурана в концентрации 2,0–2,5 МАК в 1,6 раза достоверно повышала в них количество фосфо-ГСК-3 β ($p < 0,05$).

Следующий эксперимент показал дозозависимый характер влияния севофлурана на процесс фосфорилирования ГСК-3 β в головном мозге крыс. Севофлуран в концентрациях менее 0,75 МАК не оказывает влияния на ГСК-3 β , в концентрациях 1,0–1,25 МАК значимо на 50% фосфорилирует ГСК-3 β ($p < 0,05$), а в концентрациях 2,0–2,5 МАК двукратно увеличивает содержание ее фосфорилированной формы ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты показывают, что в клинической практике можно рассчитывать на реализацию защитных эффектов АПК только при использовании севофлурана в концентрациях не менее 1 МАК.

Экспериментальное исследование, в котором исследовалось взаимодействие пропофола и севофлурана показало, что введение пропофола в дозе 5 мг/кг за 15 минут до моделирования АПК севофлураном в концентрации 2,0 МАК полностью нивелировало содержание фосфорилированной формы ГСК-3, как в головном мозге, так и в миокарде крыс до значений, полученных в контроле. Можно предположить, что АФК,

которые должны были образоваться под воздействием ингаляционного анестетика и запустить каскадный механизм АПК, были в значительной мере нейтрализованы пропофолом, имеющим выраженные антиоксидантные свойства, что блокировало защитный эффект АПК. Введение же пропофола за 40 минут до моделирования АПК севофлураном привело к двукратному росту содержания фосфорилированной формы ГСК в головном мозгу и полуторакратному увеличению в гомогенатах миокарда ($p < 0,05$). Эти результаты позволяют сделать вывод о реверсии блока АПК, вызванного пропофолом и его временной зависимости.

Таким образом, полученные в этом эксперименте результаты показывают, что в клинической практике для реализации защитных эффектов АПК нужно отказаться от использования пропофола для вводной анестезии.

Для оценки нейропротекторных свойств АПК севофлураном нами выбрана модель временной остановки системного кровообращения, вызванной пережатием сосудистого пучка сердца у крыс, разработанная В.Г. Корпачевым с соавт. (1982). Она успешно используется в отечественных и зарубежных исследованиях, так как является одной из наиболее адекватных для анализа механизмов тотальной ишемии организма, легко воспроизводима и малотравматична. Существенным достоинством этой модели является и возможность проведения оценки неврологического восстановления животных в динамике постишемического периода по специальной балльной шкале.

Моделирование 10-минутной клинической смерти у крыс на фоне АПК севофлураном ускорило неврологическое восстановление, оцененное по суммарному неврологическому дефициту в группе севофлурана ($6,7 \pm 1,2$ против $13,4 \pm 1,5$ баллов в группе контроля; $p < 0,05$) и улучшило их общее состояние, оцененное по приросту массы тела (в группе севофлурана $28,7 \pm 5,5$ г, в группе контроля $14,7 \pm 3,4$ г; $p < 0,05$).

Десятиминутная остановка кровообращения с последующей реанимацией воспринималась организмом животного как тренировочный ишемический стимул и приводила к четырехкратному росту фосфо-ГСК-3 в головном мозге и почти двукратному в миокарде.

В то же время двадцатиминутная ишемия носила повреждающий характер, что проявлялось максимальным активированием (дефосфорилированием) ГСК-3 в гомогенатах как головного мозга, так и миокарда.

Полученные нами данные показывают универсальный характер этого уникального фермента, отражающего эффекты ишемического и анестетического прекондиционирования, реализуемого как в миокарде, так и в головном мозге экспериментальных животных.

Для изучения постреанимационных изменений мозга на уровне нейрональных популяций нами были выбраны гиппокамп и мозжечок. Эти отделы мозга не только характеризуются высокой чувствительностью к гипоксии, но и имеют существенное значение в высшей нервной деятельности организма.

У реанимированных крыс во всех исследованных областях мозга происходила гибель нейронов, о чем свидетельствовало снижение общей плотности популяций клеток Пуркинье (КП) мозжечка на 15,5%, пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа на 29,0%, поля СА4 гиппокампа на 18,1% ($p < 0,001$). Применение АПК севофлураном с последующим кратковременным увеличением дозы до 2–2,5 МАК позволило существенно 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 СА1 – на 11,0% ($p < 0,025$), в поле СА4 гиппокампа – на 6,5% ($p < 0,05$). У животных, которым применялся протокол АПК севофлураном общая плотность всех исследованных нейрональных популяций была достоверно больше, чем у

крыс общая анестезия которым проводилась хлоралгидратом: на 9, 25 и 14% в популяциях КП мозжечка, СА1 и СА4 гиппокампа соответственно.

Главным результатом проведенной серии экспериментов явилось открытие влияния АПК севофлураном на ключевой фермент сигнального защитного каскада клетки — ГСК-3, фосфорилирование которого, как на сегодняшний день показано во многих исследованиях, приводит к стабилизации митохондриальной поры и блокированию апоптотического каскада. Защитный эффект севофлурана является дозозависимым и реализуется при концентрации анестетика в дозе, не менее 1 МАК. Обращает на себя внимание уязвимость этой защиты от пропофола, который широко используется для индукции анестезии, и выраженные антиоксидантные свойства которого блокируют благоприятный эффект АПК.

Полученные в эксперименте результаты, показавшие уменьшение гибели нейронов в выбранных популяциях, доказывают наличие у севофлурана нейропротекторных свойств.

Похожая динамика содержания фосфо-ГСК-3 в мозге и миокарде животных при моделировании АПК севофлураном на модели тотальной ишемии-реперфузии позволяет нам предположить реализацию его защитных эффектов на миокард.

Указанный факт побудил нас исследовать возможность и целесообразность использования ИИПА на основе севофлурана для интраоперационной защиты больных с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений.

Для выявления органопротекторных свойств севофлурана в некардиальной хирургии нами было предпринято пилотное исследование у пожилых пациентов старше 65 лет, которым планировались достаточно большие по объему оперативные вмешательства. По данным литературы частота сердечной недостаточности у них достигает 15% (Kristensen S.D., 2014) , также не редки у них и сопутствующие ЦВЗ. Исследование показало

более благоприятный гемодинамический профиль метода ИИПА по сравнению с ТВА при индукции анестезии. Проведенное сравнение изучаемых методик анестезии у этой категории пациентов показало, что они не отличаются по частоте регистрируемой периоперационной ишемии миокарда, а также не обнаружило разницы во влиянии использованных методик на повышение уровня тропонина Т, частоту инфарктов миокарда и делирия в послеоперационном периоде. В результате проведенной работы не было обнаружено разницы в 30-дневной и годовой летальности.

Однако анализ, проведенный в подгруппе пациентов с ФВ < 50%, показал выраженную тенденцию к снижению у них числа зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда в группе ИИПА по сравнению с ТВА и тенденцию к снижению количества пациентов с «тенивым» уровнем тропонина Т в группе ИИПА.. ($p = 0,1$). Это, как нам представляется, могло бы свидетельствовать об эффективности анестетической кардиопротекции у пациентов со сниженной ФВ левого желудочка.

Тенденция к уменьшению случаев развития ПОД у пациентов с сопутствующими ЦВЗ в группе ИИПА по сравнению с ТВА позволяет рассчитывать на реализацию нейропротекторных свойств ИА.

Таким образом, данные, полученные в пилотном исследовании, возможно, подтверждают мнение признанного эксперта в кардиоанестезиологии G. Landoni о том, что кардиопротективные свойства галогенсодержащих анестетиков могут проявляться у пациентов с высоким риском кардиальных осложнений. Для подтверждения этой гипотезы нами было предпринято рандомизированное клиническое исследование у пациентов с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка, которым выполнялись большие по объему плановые операции в некардиальной хирургии.

В исследование были рандомизированы 105 пациентов с высоким риском кардиальных осложнений и подписавших информированное

согласие: ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила и группа ИИПА севофлураном по описанной выше методике, которая должна была обеспечить и анестетическую кардиопротекцию.

Результаты исследования показали, что у выбранной категории пациентов с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка индукция анестезии в группе ТВА приводит к снижению сократимости миокарда, оцененной по динамике ФИ и СИ. Методика ИИПА предотвращала негативное влияние анестезии и операции на сократительную способность миокарда, вследствие благотворного влияния севофлурана на скомпрометированный миокард, возможно, через механизмы анестетического preconditionирования.

Известно, что ишемия миокарда в периоперационном периоде ассоциирована с частотой кардиальных осложнений и летальностью как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

В нашем исследовании при суточном мониторингировании ЭКГ количество зарегистрированных случаев ишемии миокарда в группе ТВА оказалось достоверно меньше, чем в группе ИИПА ($p = 0,04$).

«Теневые» значения тропонина Т, которые определяются в послеоперационном периоде в крови у пациентов и являются по современным представлениям предиктором высокой вероятности наступления не только неблагоприятных кардиальных событий, но и 30-ти дневной и годовой летальности. Число пациентов с «теневым» значением тропонина Т в группе ИИПА в нашем исследовании оказалось значимо ниже таковых в группе ТВА ($p = 0,04$).

Инотропная и вазопрессорная поддержка, оцененная по шкале IS потребовалась большему числу пациентов в группе ТВА по сравнению с группой ИИПА ($p=0,02$). Кроме того, в группе ТВА потребовалась бóльшая доза препаратов, чем в группе ИИПА ($p = 0,04$).

В то же время в нашем исследовании не было выявлено межгрупповых различий по частоте развития неблагоприятных событий и летальности.

Таким образом, полученные нами данные в группе пациентов с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка убедительно, на наш взгляд, свидетельствуют об эффективности анестетической кардиопротекции у выбранной категории пациентов. Отсутствие же значимой разницы по частоте развития инфаркта миокарда и летальности, скорее является следствием недостаточного объема выборки.

Исследование выявило высокую прогностическую значимость показателя NT-proBNP на этапе индукции анестезии для прогнозирования годовой летальности: AUC=0,831 (95% ДИ 0,745–0,897) ($p < 0,0001$); точка отсечения >830 пг/мл (чувствительность 80%, специфичность 80%, отношение шансов 11,4 (95% ДИ 2,3–57,1); $p = 0,0030$). Практически такую же хорошую способность показал уровень NT-proBNP, измеренный в плазме крови через 24 часа после операции: AUC=0,83 (95% ДИ 0,74–0,90) ($p < 0,0001$); точка отсечения > 1153 пг/мл; чувствительность 80%, специфичность 78%; отношение шансов 6,3 (95% ДИ 1,5–26,2), $p = 0,01$.

Тропонин Т, измеренный через 24 ч после операции показал только удовлетворительную прогностическую значимость для прогнозирования годовой летальности: AUC=0,68 (95% ДИ 0,58–0,77); точка отсечения $>0,01$ нг/мл; чувствительность 80%, специфичность 48%; отношение шансов 3,3 (95% ДИ 0,67–16,3; $p = 0,14$).

Полученные в пилотном исследовании данные о тенденции к снижению частоты ПОД у пациентов с сопутствующими ЦВЗ в группе ИИПА по сравнению с ТВА и результаты экспериментального раздела, доказавшие нейропротекторные свойства АПК севофлураном позволили нам предпринять рандомизированное клиническое исследование у этой категории пациентов, которым выполнялись большие по объему плановые операции в некардиальной хирургии.

В исследование были включены 103 пациента с сопутствующими ЦВЗ, подписавших информированное согласие.

В случайном порядке пациенты были разделены на две группы: ТВА (тотальная внутривенная анестезия) — общая анестезия на основе пропофола и фентанила и группа ИИПА севофлураном по описанной выше методике, которая должна была обеспечить и анестетическую нейропротекцию.

Послеоперационный делирий диагностировали на основании скринингового исследования с использованием метода CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) и шкалы ICDCS (Intensive Care Delirium Screening Checklist:).

Результаты исследования показали, что у пациентов с сопутствующими ЦВЗ частота развития послеоперационного делирия составила в группе ТВА оказалась выше в группе ИИПА ($p < 0,01$).

При вычислении отношения шансов (Odds Ratio) выяснилось, что риск развития п/о делирия в группе ИИПА в 5 раз меньше, чем в группе ТВА ($OR=0,2$ с 95% ДИ 0,06-0,70; $p = 0,01$).

Эти данные невозможно объяснить с позиции различного влияния препаратов на церебральный кровоток и метаболизм ЦНС, т.к. в выделенных группах отсутствовала статистически значимая разница в частоте развития эпизодов церебральной гипоксемии. По-видимому, их (результаты) следует трактовать как весомое доказательство наличия у севофлурана нейропротекторных свойств. Подтверждает сделанное заключение значимость связи ПОД с эпизодами церебральной гипоксемии в группе ТВА и отсутствие ее таковой в группе ИИПА. В нашем исследовании обнаружена сильная корреляционная связь церебральной гипоксемии с уровнем белка S100b в соответствующие временные интервалы, (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = -0,87$; $p = < 0,0001$) у больных с ТВА. Подобная связь была значительно слабее в

группе больных с ИИПА ($p = -0,48$; $p = 0,02$), при уровне значимости разницы коэффициентов корреляции $p < 0,001$.

Таким образом, по-видимому, имеет место реализация эффекта анестетического прекондиционирования ЦНС.

Исследование показало, что тест на белок S100b может быть использован для оценки риска развития послеоперационного делирия: при его уровне выше 0,35 мкг/л с чувствительностью 76% и специфичностью 77% может прогнозироваться его развитие.

Наше исследование показало высокую прогностическую значимость церебральной десатурации для оценки риска ПОД. Десатурация более чем на 22% с чувствительностью 82% и специфичностью 77% предсказывает развитие делирия у пациентов с сопутствующими ЦВЗ.

Композитный исход оперативного вмешательства показал уменьшение количества неблагоприятных событий (инфаркт+инсульт+летальность) в группе ИИПА до 11% по сравнению с группой ТВА —20% ($p = 0,04$), что, подтверждает клиническую значимость органопротекторных свойств севофлурана.

Подводя итоги выполненным комплексным исследованиям, можно констатировать, что разработанные в эксперименте патогенетические подходы, позволили обосновать и разработать методику ИИПА севофлураном в некардиальной хирургии у больных с высоким риском кардиальных и церебральных осложнений, которая в клинической практике способствует реализации органопротекторных свойств ингаляционного анестетика и позволяет достигнуть поставленной цели исследования по улучшению исходов оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Ингаляция севофлурана в дозе 2 МАК приводит к повышению содержания фосфо-ГСК-3 β 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 АПК наступает через 40 минут после введения пропофола
2. Моделирование 10-минутной клинической смерти на фоне АПК севофлураном улучшает неврологическое восстановление крыс, оцененное по «суммарному неврологическому дефициту», с $13,4 \pm 1,5$ баллов в контрольной группе до $6,7 \pm 1,2$ баллов в группе севофлурана (различия значимы при $p < 0,05$), улучшает общее состояние и сопровождается приростом массы тела: в группе севофлурана $28,7 \pm 5,5$ гр., в группе контроля $14,7 \pm 3,4$ гр. ($p < 0,05$).
3. 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% ($p < 0,05$ по отношению к аналогичным областям контрольной группы).
4. В подгруппе пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений у пациентов с ингаляционной методикой 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 ТВА. 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 ($OR=0,2$ с 95%ДИ (CI) от 0,06357-0,70141; $p = 0,01$) по сравнению с группой тотальной внутривенной анестезии.
6. В группе ИИПА частота развития неблагоприятных событий (инфаркт, инсульт, годовая летальность) на 9% ниже по сравнению с группой ТВА ($p=0,04$) 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 осложнений и осложнений со стороны ЦНС 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 TOF и мониторингом BIS (50–60 отн.ед.). Поддержание анестезии проводят при Et_{anesth} не менее 1 МАК.
3. Для предотвращения блокады органопротекторного эффекта АПК севофлураном, не следует дополнительно использовать пропофол для индукции или поддержания анестезии.
4. У пациентов с сопутствующими ЦВЗ 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИПА	ингаляционная индукция и поддержание анестезии
ИК	искусственное кровообращение
ИПК	ишемическое preconditionирование
МАК	минимальная альвеолярная концентрация
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
АПК	Анестетическое preconditionирование
ТВА	тотальная внутривенная анестезия
ФИлж	фракция изгнания левого желудочка сердца
СН	сердечная недостаточность
ДСН	диастололическая сердечная недостаточность
ССН	систолическая сердечная недостаточность
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЛС	левосимендан
РКИ	рандомизированные клинические исследования
ЧП-ЭхоКГ	чрезпищеводная эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма

ASA	American Society of Anesthesiologists (Американская ассоциация анестезиологов)
BIS	Bispectral Index (биспектральный индекс)
BNP	натрийуретический пептид В- типа
CMV	Controlled mechanical ventilation (режим механической вентиляции легких)
$E_{t_{anesth}}$	концентрация анестетика на выдохе
E_tCO_2	концентрация углекислого газа на выдохе
NT-	неактивная N-терминальная часть полипептидного
proBNP	предшественника натрийуретического пептида В-типа
NYHA	New York Heart Association (шкала классификации тяжести симптомов сердечной недостаточности Нью-Йорской кардиологической ассоциации)
SpO_2	Сатурация
TOF	Train of four (метод мониторинга нейро-мышечной блокады)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврущенко, М.Ш. Постреанимационные изменения гетерогенных нейроальных популяций после остановки кровообращения у крыс [Текст] / М.Ш. Аврущенко // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - № 5. – С.41-44.
2. Аврущенко, М.Ш. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы [Текст] / М.Ш. Аврущенко, В.В. Мороз, И.В. Острова // Общая реаниматология. – 2012. - № 4. - Т.8. – С.69-78.
3. Аврущенко, М.Ш. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий [Текст] / М.Ш. Аврущенко, А.В. Волков, Ю.В. Заржецкий [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. - № 5-6. - Т. 2. – С.85-9.
4. Архипенко, Ю.В. Разнонаправленное действие адаптации к непрерывистой и прерывистой гипоксии на антиоксидантные ферменты и уровень продуктов перекисного окисления липидов [Текст] / Ю.В. Архипенко, Т.Т. Сазонтова, Ф.З. Меерсон. // Нурохia Medical J. – 1994. - № 3. – С.1—15.
5. Белобородова, Н.В. Диагностическая значимость белка S100b при критических состояниях [Текст] / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриев, Е.А. Чернявская // Общая реаниматология. - 2001. - № 6. - Т.7. - С.72-76.
6. Борисов, К.Ю. Влияние пропофола на анестетическое preconditionирование миокарда севофлураном в эксперименте [Текст] / К.Ю. Борисов, В.В. Мороз, О.А. Гребенчиков [и др.] // Общая реаниматология. - 2013. - №4. - Т.10. – С.30-35.
7. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения [Текст] / Бурешова О., Хьюстон Д.П. // М., Высшая школа. - 1991.

8. Буржунова, М.Г. Информативность натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных с гиперкреатининемией [Текст] / М.Г. Буржунова, О.Г. Гусева, В.Ю. Рыбаков [и др.] // Общая реаниматология. - 2011.- Т.7. - №6. - С.40–45.
9. Виленский, Б.С. Современные проблемы инсульта [Текст] / Б.С. Виленский, Н.Н. Яхно // Вестн. РАМН. - 2007. - № 9-10. - С.18—24.
10. Гудымович, В.Г. Сеофлуран в кардиохирургии [Текст] / В.Г. Гудымович, О.А. Азизова, Ю.Л. Шевченко [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2009. - №2. - С.58–65.
11. Гусев, Е.И. Национальное руководство [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, [и др.] // М., ГЭОТАР-Медиа. - 2009. - С.1064.
12. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга [Текст] / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // М., Медицина. – 2007.
13. Добрушина, О.Р. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / О.Р. Добрушина, А.Н. Корниенко, Б.Л. Шкловский [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. - №1. - С.14-18.
14. Заболотских, И.Б. Периоперационное ведение больных с ишемической болезнью сердца. В кр.: Периоперационное ведение больных с сопутствующими заболеваниями [Текст] / И.Б. Заболотских, П.И. Данилюк, С.В. Григорьев // М., Практическая медицина. – 2011. – С.47-73.
15. Заболотских, И.Б. Федерация анестезиологов и реаниматологов. Клинические рекомендации. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца [Текст] / И.Б. Заболотских, К.М. Лебединский, К.В. Григорьев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2013. - №6. - С.67—78.

- 16.Задорожный, М.В. Методика фармакологического preconditionирования миокарда галогенсодержащими анестетиками у кардиохирургических пациентов [Текст] / М.В. Задорожный, А.Г. Яворовский, Т.П. Зюляева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №5. – С.31–37
- 17.Заржецкий, Ю. В. Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения [Текст] / Ю.В. Заржецкий, К.Ю. Борисов, О.А. Гребенчиков [и др.] // Общая реаниматология. - 2012. - VIII(2). - С.15–19.
- 18.Коваленко, Е.А. Новый принцип адаптации и лечения в медицине [Текст] / Е.А. Коваленко, Е.Н. Ткачук, И.В. Эренбург [и др.] // Сб. научн. трудов «Актуальные проблемы гипоксии». - М., 1995. - С.112.
- 19.Козлов, И.А. Влияние севофлурана на центральную и внутрисердечную гемодинамику [Текст] / И.А. Козлов, Л.А. Кричевский, Е.В. Дзыбинская [и др.] // Альманах анестезиологии и реаниматологии. – 2007. - №7. – С.33-34.
- 20.Козлов, И.А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных [Текст] / И.А. Козлов, И.Е. Харламова, Л.А. Кричевский // Общая реаниматология.– 2009.– Т.5. - № 3.– С.24–28.
- 21.Козлов, И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение [Текст] / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология. - 2009. - Т.5. - №1. - С.89-95.
- 22.Козлов, И.А. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) как фактор риска кардиохирургических больных [Текст] / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология.- 2010.- Т.6. - №1.- С.49–55.

23. Козлов, И.А Профилактика периоперационных кардиальных осложнений с помощью адъювантных лекарственных средств у некардиохирургических больных [Текст] / И.А. Козлов // Вестник интенсивной терапии. - 2015(3). - С.3-8.
- 24.Корниенко, А.Н. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций [Текст] / А.Н. Корниенко, О.Р. Добрушина, Е.П. Зинина // Общая реаниматология. – 2011. - Т.7. - №5. – С.59–68.
- 25.Корпачев, В.Г. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс [Текст] / В.Г. Корпачев, С.П. Лысенков, Л.З. Тель // Патол. физиол. и экперим. терапия. – 1982. – 3. – С.78-80.
- 26.Корпачев, В.Г. Способ моделирования клинической смерти и постреанимационной болезни [Текст] / В.Г. Корпачев, С.П. Лысенков, Л.З. Тель // патент СССР №958453.
- 27.Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике [Текст] / О.С. Левин // МЕДпресс-информ. – 2010. - С.66-76.
- 28.Лихванцев, В.В. Анестетическое прекондиционирование: определение, механизм реализации, клиническая значимость [Текст] / В.В. Лихванцев, О.А. Гребенчиков, Ж.С. Филипповская [и др.] // Вестник интенсивной терапии. - 2014. - N4. - С.55–59.
- 29.Лихванцев, В.В. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии [Текст] / В.В. Лихванцев // М., МИА. – 2013. – С.320.
- 30.Лихванцев, В.В. Неспецифический делирий в отделении интенсивной терапии и реанимации [Текст] / В.В. Лихванцев // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - 60(2). - С.55-59.
- 31.Лихванцев, В.В. Практическое руководство по анестезиологии [Текст] / В.В. Лихванцев // М., МИА. - 2011. – С.552.
- 32.Лихванцев, В.В. Анестетическое прекондиционирование миокарда в некардиальной хирургии. [Текст] / В.В. Лихванцев, С.С. Тимошин, О.А.

- Гребенчиков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2011; VIII (6): 4–9
33. Лысенков, С.П. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть [Текст] / С.П. Лысенков, В.Г. Корпачев, Л.З. Тель // В кн: Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск. - 1982. - С.8-13.
34. Медков, В. М. Демография / В.М. Медков // М., Инфра-М. - 2003.
35. Меерсон, Ф.З. Механизмы адаптации к высотной гипоксии. Физиология человека и животных. Итоги науки и техники [Текст] / Ф.З. Меерсон // М., ВИНТИ. - 1974. - С.62-77.
36. Мороз, В.В. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста [Текст] / В.В. Мороз, О.Р. Добрушина, А.Н. Корниенко [и др.] // Общая реаниматология. 2011. - Т.7. - № 5. – С.26—31
37. Мороз, В.В. Значение сердечного пептида NT-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка [Текст] / В.В. Мороз, Ю.В. Никифоров, Л.А. Кричевский [и др.] // Общая реаниматология. - 2010. – Т.6. - №2. - С.38–42.
38. Мороз В.В. Лихванцев В.В. Гребенчиков О.А. Современные тенденции в развитии анестезиологии / В.В. Мороз, В.В. Лихванцев, О.А. Гребенчиков // Общая реаниматология. – 2012. - №4(8). – С.97-103.
39. Неговский, В.А. Постреанимационная болезнь [Текст] / В.А. Неговский, А.М. Гурвич, Е.С. Золотокрылина // М., Медицина. - 1987. – С.480.
40. Паклин, Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат [Электронный ресурс] / Н. Паклин // Режим доступа: <http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/>
41. Поллард, Б. Дж. Руководство по клинической анестезиологии. / Б. Дж Поллард // М., Медпресс-инфо. - 2006. – С.911.

- 42.Сумин, А.Н. Кардиологические осложнения при некардиальных хирургических операциях [Текст] / А.Н. Сумин, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш. // Кемерово, Кузбассвуиздат. - 2013. – С.175.
- 43.Хефт, А. Лабораторный мониторинг во время операции. Актуальные проблемы анестезиологии реаниматологии. Освежающий курс лекций Конгресса Европейского общества анестезиологов (Мюнхен, Германия, 2–12 июня 2007): Пер. с англ. [Текст] / А. Хефт // Архангельск, 2008.– С.26–34.
- 44.Шевченко, Ю.Л. Севофлуран в кардиохирургии [Текст] / Ю.Л. Шевченко, Ю.И. Гороховатский, О.А. Азизова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. - Т.2. - №2. – С.58-65.
- 45.Abdelnoor, M. Postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review, critical appraisal, and meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / M. Abdelnoor, I. Sandven, S. Limalanathan [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2014. - Vol.8, №10. – P.477-491.
- 46.Abraham, N. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms [Text] / N. Abraham, L. Lemech, C.Sandroussi [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2005. - Vol.41, №3/ - P.377-380.
- 47.Aldrete, J.A. A postanesthetic recovery score [Text] / J.A. Aldrete, D. Kroulik // *Anesthesia and Analgesia*. - 1970. - 49(6). – P.924-934.
- 48.Alon, R. From rolling to arrest on blood vessels:dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts [Text] / R. Alon, S. Feigelson // *Semin. Immunol.* – 2002. – 14. – P.93-104.
- 49.Anneck, T. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury [Text] / T. Annecke, D. Chappell, C. Chen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. - 104(4). – P.414–421.
- 50.Athanasuleas, C.L. Sudden cardiac death: directing the scope of resuscitation towards the heart and brain [Text] / C.L. Athanasuleas, G.D. Buckberg, B.S. Allen [et al.] // *Resuscitation*. - 2006. - Vol.70, - P.44–51.

51. Attenuation of ischemia-reperfusion injury by sevoflurane postconditioning involves protein kinase B and glycogen synthase kinase 3 beta activation in isolated rat hearts [Text] / N.X. Fang, Y.T. Yao, C.X. Shi [et al.] // Mol.Biol.Rep. - 2010. - Vol. 37, №8. - P.3763-3769.
52. Baines, C.P. Protein kinases and kinase-modulated effectors in the late phase of ischemic preconditioning [Text] / C.P. Baines, J.M. Pass, P. Ping // Basic. Res. Cardiol. – 2001. - Vol.96, №3. – P.207-218.
53. Barr, J. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit [Text] / J. Barr, G.L. Fraser, K. Puntillo [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – 41. – P.263–306.
54. Becker, B.F. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit [Text] / B.F. Becker, D. Chappell, M. Jacob // Basic. Res. Cardiol. – 2010. - 105(6). – P.687–9.
55. Becker, B.F. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential [Text] / B.F. Becker, D. Chappell, D. Bruegger [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2010. - 87(2). – P.300–310.
56. Bellomo, R. Acute Dialysis Quality Initiative. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis [Text] / R. Bellomo, C. Ronco, J. Kellum [et al.] // Crit Care. – 2004, Aug. - 8(4). – P.204-212.
57. Bianchi, S.L. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics [Text] / S.L. Bianchi, T. Tran, C. Liu [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2008. - 29. - P.1002-1010.
58. Beilby, J. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) laboratory medicine guidelines on the clinical utilization and analytical issues for cardiac biomarker testing in heart failure / J. Beilby // Clin Biochem Rev. – 2008.- Aug. - 29(3). – P.107-111.

59. Belhomme, D. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery [Text] / D. Belhomme, J. Peynet, M. Louzy [et al.] // *Circulation*. - 1999. - Vol.100, №19. - P.II340-II344.
60. Bergeron, N. Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool [Text] / N. Bergeron, M.-J. Dubois, M. Dumont [et al.] // *Intensive Care Med*. - 2001. - 27. - P.859-864.
61. Bickler, P.E. Isoflurane preconditions hippocampal neurons against oxygen-glucose deprivation: role of intracellular Ca²⁺ and mitogen-activated protein kinase signaling [Text] / P.E. Bickler, X. Zhan, C.S. Fahlman // *Anesthesiology*. - 2005. - 103(3). - P.532-539.
62. Bickler, P.E. The inhaled anesthetic, isoflurane, enhances Ca²⁺ -dependent survival signaling in cortical neurons and modulates MAP kinases, apoptosis proteins and transcription factors during hypoxia [Text] / P.E. Bickler, C.S. Fahlman // *Anesth. Analg*. - 2006. - 103(2). - 419. - P.42931-1568.
63. Bohnen, N. Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease [Text] / N. Bohnen, M.A. Warner, E. Kokmen [et al.] // *Int. J. Neurosci*. - 1994. - 77(3-4). - P.181-185.
64. Bolli, R. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning [Text] / R. Bolli, E. Marbán // *Physiol. Rev*. - 1999. - Vol.79, №2. P.609-634.
65. Casati, A. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia [Text] / A. Casati, G. Fanelli, P. Pietropaoli [et al.] // *Anesth. Analg*. - 2005. - 101. - P.740-747.
66. Casati, A. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study [Text] / A. Casati, G. Fanelli, P. Pietropaoli [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol*. - 2007. - 24. - P.59-65.
67. Cason, B.A. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits [Text] / B.A. Cason,

- A.K. Gamperl, R.E. Slocum [et al.] // *Anesthesiology*. – 1997. – 87. – P.1182-1190.
- 68.Castellheim, A. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis [Text] / A. Castellheim, O.L. Brekke, T. Espevik [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. – 2009. – 69. – P.479-491.
- 69.Chappell, D. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx [Text] / D. Chappell, B. Heindl, M. Jacob [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. -115(3). – P.483–491.
- 70.Chau, E.H. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy [Text] / E.H. Chau, P. Slinger // *Semin. Cardiothorac Vasc. Anesth.* - 2014. - Vol.18, P.36-44.
- 71.Chen, C. Sevoflurane mitigates shedding of hyaluronan from the coronary endothelium, also during ischemia/reperfusion: an ex vivo animal study [Text] / C. Chen, D. Chappell, T. Annecke, P. Conzen, M.Jacob [et al.] // *Hypoxia*. 2016. – 4. – P.81–90.
- 72.Chen, W. A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat heart [Text] / W. Chen, S. Gabel, C. Steenbergen [et al.] // *Circ. Res.* – 1995. - Vol.77, № 2. – P.424-429.
- 73.Chiang, N. Anesthetics impact the resolution of inflammation [Text] / N. Chiang, J.M. Schwab, G. Fredman [et al.] // *PLoS ONE*. – 2008. - 3(4). - P.1879.
- 74.Cibelli, M. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [Text] / M. Cibelli, A.R. Fidalgo, N. Terrando, [et al.] // *Ann Neurol*. – 2010. - 68(3). – P.360–368.
- 75.Clarke, S.J. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by ischemic preconditioning is probably mediated by reduction of oxidative stress rather than mitochondrial protein phosphorylation [Text] / S.J. Clarke,

- I. Khaliulin, M. Das.[et al.] // *Circ. Res.* – 2008. Vol.102, № 9. – P.1082-1090.
- 76.Cope, D.K. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction [Text] / D.K. Cope, W.K. Impastato, M.V. Cohe [et al] // *Anesthesiology.* – 1977. – 86. – P.699-709.
- 77.Cortés-Vieyra, R. Role of glycogen synthase kinase-3 beta in the inflammatory response caused by bacterial pathogens [Text] / R. Cortés-Vieyra, A. Bravo-Patiño, J.J. Valdez-Alarcón [et al.] // *J. Inflamm. (Lond).* – 2012, Jun. – 12. - 9(1). – P.23. doi: 10.1186/1476-9255-9-23.
- 78.Crawford, M.H. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography): developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology [Text] / M.H. Crawford, S.J. Bernstein, P.C. Deedwania [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – 34. – P.912–948.
- 79.Cromheecke, S. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass [Text] / S. Cromheecke, V. Pepermans, E. Hendrickx [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2006. - Vol.103, №2. -P.289-296.
- 80.Crompton, M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death [Text] / M.Crompton // *J.Physiol.* - 2000. - №529, Pt.1. - P.11-21.
- 81.Culley, D.J. Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats [Text] / D.J. Culley, M.G. Baxter, C.A. Crosby [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. - 99(5). –P.1393–1397.
- 82.Culley, D.J. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats [Text] / D.J. Culley, M. Baxter, R. Yukhananov [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. - 96(4). –P.1004–1009.

- 83.Das, A. Protein kinase G- dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase- 5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta [Text] / A. Das, L. Xi, R.C. Kukreja // J. Biol. Chem. – 2008. – 283. – P.29572- 85.
- 84.De Hert, S.G. A comparison of volatile and non-volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery [Text] / S. De Hert, D. Vlasselaers, R. Barbé [et al.] // Anaesthesia. – 2009. - Vol.64, № 9. – P.953-960.
- 85.De Hert, S.G. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications [Text] / S.G. De Hert, F. Turani, S. Mathur [et al.] // Anesth. Analg. – 2005. - Vol. 100, №6. – P.1584-1593.
- 86.De Heart, S.G. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration [Text] / S.G. De Heart, P.G. Van der Linden, S. Cromheecke [et al.] // Anesthesiology. – 2004. - Vol101, №2. – P.299-310.
- 87.De Hert, S.G. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients [Text] / S.G. De Hert, S. Cromheecke, P.W. ten Broecke [et al.] // Anesthesiology. – 2003. - Vol.99, №2. – P.314-323.
- 88.De Hert, S.G. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients [Text] / S.G. De Hert, P.W. ten Broecke P, E. Mertens [et al.] // Anesthesiology. – 2002. - Vol. 97, №1. – P.42-49.
- 89.Deiner, S. Cognitive dysfunction after inhalation versus intravenous anesthesia in elderly patients [Text] / S. Deiner, M.G. Baxter // Anesthesiology. – 2012. - 117(3). – P.676-678.
- 90.Devereaux, P.J. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery [Text] / P.J. Devereaux, M.T. Chan, P. Alonso-Coello [et al.] // JAMA. – 2012. - Vol.307, №24. – P.2295–2304.

91. Devereaux, P.J. Effects of extended — release metoprolol succinate in patients undergoing non — cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial [Text] / P.J. Devereaux, H. Yang, S. Yusuf [et al.] // Lancet. — 2008, May. — 31. — 371(9627). — P.1839-47.
92. Devereaux, P.J. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk [Text] / P.J. Devereaux, L. Goldman, D.J. Cook [et al.] // CMAJ. — 2005, Sep. — 13. — 173(6). — P.627-634.
93. Devereaux, P.J. POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study [Text] / P.J. Devereaux, D. Xavier, J. Pogue [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2011. — 154. — P.523–528.
94. Direct evidence for inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by sevoflurane preconditioning in cardiomyocytes: comparison with cyclosporine A [Text] / A. Onishi, M. Miyamae, K. Kaneda [et al.] // Eur.J.Pharmacol. — 2012. — Vol.675, №1-3. — P.40-46.
95. Ebel, D. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischemia in the isolated rat heart [Text] / D. Ebel, W. Schlack, T. Comfère [et al.] // Br. J. Anaesth. — 1999. — Vol.83, №6. — P.903-908.
96. Ely, E.W. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [Text] / E.W. Ely, R. Margolin, J. Francis [et al.] // Crit. Care Med. — 2001. — 29. — P.1370-1379.
97. Evers, A.S. Can we get there if we don't know where we're going? [Text] / A.S. Evers, R.D. Miller // Anesthesiology. — 2007. — 106. — P.651-652.
98. Fahlenkamp, A.V. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial

- [Text] / A.V. Fahlenkamp, M. Coburn, R. Rossaint [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2014. - 112(2). – P.272–280.
99. Félétou, M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder [Text] / M. Félétou, P. Vanhoutte // Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – 291. – P.985-1002.
 100. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H. ACC/AHA Task Force Members, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College Of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery [Text] / // Circulation. 2007;116:1971–1996
 101. Fleisher, L.A. ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / L.A. Fleisher, K.E. Fleischmann, A.D. Auerbach [et al.] // Circulation. – 2014, Aug. 1.
 102. Forster, A. Effects of midazolam on cerebral blood flow in human volunteers [Text] / A. Forster, O. Juge, D. Morel // Anesthesiology. - 1982. – 56. – P.453–455.
 103. Fredman, B. Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol [Text] / B. Fredman, M.H. Nathanson, I. Smith [et al.] // Anesth. Analg. – 1995. – 81. – P.823–828.
 104. Gao, H.K. Glycogen synthase kinase 3 inhibition protects the heart from acute ischemia-reperfusion injury via inhibition of inflammation and

- apoptosis [Text] / H.K. Gao, Z. Yin, N. Zhou [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2008. – 52. – P.286- 292.
105. Gardner, R.S. The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? [Text] / R.S. Gardner, G. Henderson, T.A. McDonagh // J. Heart Lung. Transplant. – 2005, Mar. - 24(3). – P.303-9.
 106. Giannoni, A. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones [Text] / A. Giannoni, S. Vittorini, C. Passino // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – 30. P.12–20.
 107. Gibelli, M. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [Text] / M. Gibelli, A.R. Fidalgo, N. Terrando [et al.] // Ann. Neurol. – 2010. - 68(3). – P.360–368.
 108. Gomez, L. Inhibition of GSK3- β by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion [Text] / L. Gomez, M. Paillard, H. Thibault [et al.] // Circulation. – 2008. - Vol.117, №21. – P.2761-2768.
 109. Gravel, N.R. Comparison of the hemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery [Text] / N.R. Gravel, N.R. Searle, J. Taillefer [et al.] // Can. J. Anaesth. – 1999. – 46. – P.240-246.
 110. Green, D.R. Mitochondria and apoptosis [Text] /D.R. Green, J.C. Reed // Science. – 1998. - Vol.281, №5381. – P.1309-1312.
 111. Griffiths, E.J. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion [Text] / E.J. Griffiths, A.P. Halestrap // Biochem. J. – 1995. - №307. – Pt.1. - P.93-98.
 112. Güçlü, Ç.Y. The Effect of sevoflurane vs. TIVA on Cerebral Oxygen Saturation During Cardiopulmonary Bypass – Randomized Trial [Text] /

- Ç.Y. Güçlü, S. Ünver, B. Aydın [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2014. – 23. – 6. – P.919–924.
113. Hammill, B.G. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery [Text] / B.G. Hammill, L.H. Curtis, E. Bennett-Guerrero [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. - Vol.108, P.559-567.
 114. Hans, P. Why we still use intravenous drug as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia [Text] / P. Hans, V. Bonhomme // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2006. – 19. – P.498–503.
 115. Hansen, P.R. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a review and meta-analysis [Text] / P.R. Hansen, H. Thibault, J. Abdulla // *Int. J. Cardiol.* – 2010. - Vol.144, №1. – P.22-25.
 116. Hayes, J.K. Isoflurane pretreatment supports hemodynamics and leukocyte rolling velocities in rat mesentery during lipopolysaccharide-induced inflammation [Text] / J.K. Hayes, D.M. Havaleshko, R.V. Plachinta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004. - 98(4). – P.999–1006.
 117. Haynes, A.B. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population [Text] / A.B. Haynes, T.G. Weiser, W.R. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. - Vol.360, №5. – P.491–499.
 118. Haunstetter, A. Future perspectives and potential implications of cardiac myocyte apoptosis [Text] / A. Haunstetter, S. Izumo // *Cardiovasc. Res.* – 2000. - Vol.45, №3. – P.795–801.
 119. Herrmann, I.K. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture [Text] / I.K. Herrmann, M. Castellon, D.E. Schwartz [et al.] // *Anesthesiology*. - 2013. - Vol.119, №4. – P.901–906.
 120. Hoffman, W.E. Thiopental and desflurane treatment for brain protection [Text] / W.E. Hoffman, F.T. Charbel, G. Edelman [et al.] // *Neurosurgery*. – 1998. -43(5). – P.1050–1053.
 121. Hunter, D.R. The Ca²⁺-induced membrane transition in mitochondria. I. The protective mechanisms [Text] / D.R. Hunter, R.A. Haworth // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1979. - Vol.195, №2. – P.453-459.

122. Hyperglycaemia blocks sevoflurane-induced postconditioning in the rat heart in vivo: cardioprotection can be restored by blocking the mitochondrial permeability transition pore [Text] / R. Huhn, A. Heinen, N.C. Weber [et al.] // Br.J.Anaesth. - 2008. - Vol.100, №4. - P.465-471.
123. Hyperglycemia Prevents Isoflurane-induced Preconditioning against Myocardial Infarction [Text] / F. Kehl, J.G. Krolikowski, B. Mraovic [et al.] // Anesthesiology. - 2002. - Vol.96, №1. - P.183-188.
124. Imaeda, A.B. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome [Text] / A.B. Imaeda [et al.] // The Journal of clinical investigation. -2009. - 119.2. – P.305-314.
125. Inouye, SK. Delirium in elderly people [Text] / S.K. Inouye, R.G. Westendorp, J.S. Saczynski // Lancet. – 2013, Aug. 27.
126. Inouye, S.K. Delirium in older persons [Text] / S.K. Inouye // N. Engl. J. Med. – 2006. – 354. – P.1157-1165.
127. Inouye, S.K. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictiv model and interrelationship with baseline vulnerability [Text] / S.K. Inouye, P.A. Charpentier // JAMA. -1996. – 275. – P.852-857.
128. Frontera, J.A. Delirium and Sedation in the ICU [Text] / J.A. Frontera // Neurocrit. Care. – 2011. – 14. – P.463–74.
129. Juhaszova, M. Glycogen syntase kinase-3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore [Text] / M. Juhaszova, D.B. Zorov, S.H. Kim [et al.] // J. Clin. Investig. - 2004. —Vol.113, N11. - P.1535–1549.
130. Juhaszova, M. Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age? [Text] / M. Juhaszova, C. Rabuel, D.B. Zorov [et al.] //Cardiovasc. Res. – 2005. - Vol.66, №2. – P.233-244.
131. Juhaszova, M. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection [Text] / M. Juhaszova, D.B. Zorov, Y. Yaniv [et al.] // Circ. Res. – 2009. - Vol.104, №11. – P.1240-1252.

132. Julier, K. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study [Text] / K. Julier, R. da Silva, C. Garcia [et al.] // *Anesthesiology*. – 2003. - Vol.98, №6. – P.1315-1327.
133. Kaisti, K.K. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans [Text] / K.K. Kaisti, J.W. Langsjo, S. Aalto [et al.] // *Anesthesiology*. - 2003. - 99. - P.603-613.
134. Kapinya, K.J. Tolerance Against Ischemic Neuronal Injury Can Be Induced by Volatile Anesthetics and Is Inducible NO Synthase Dependent [Text] / K.J. Kapinya, D. Lowl, C. Futterer [et al.] // *Stroke*. – 2002. -33. – P.1889–1898.
135. Carroll, K. Prevalence and management of coronary heart disease in primary care: population-based cross sectional study using a disease register / K. Carroll, A. Majeed, C. Firth [et al.] // *J. Public. Health Med.* - 2003. - Vol.25, №1. - P.25-29.
136. Karthikeyan, G. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / G. Karthikeyan, R.A. Moncur, O. Levine [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – 54. – P.1599–1606.
137. Kato, R. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists [Text] / R. Kato, P. Foex // *Can. J. Anaesth.* – 2002. – 49. – P.777-791.
138. Kawaguchi, M. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia [Text] / M. Kawaguchi, J.R. Kimbro, J.C. Drummond [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. -92(5). – P.1335–1342.

139. Kawamura, T. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [Text] / T. Kawamura, M. Kadosaki, N. Nara [et al.] // J. Cardiothorac Vasc. Anesth. – 2006, Aug. - 20(4). – P.503-508.
140. Kawamura, S. Ischemic preconditioning translocates PKC- δ and - ϵ , which mediate functional protection in isolated rat heart [Text] / S. Kawamura, K. Yoshida, T. Miura [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. - Vol.275, №6. – P.2266-2271.
141. Kawano, Y. Jugular bulb oxygen saturation under propofol or sevoflurane/nitrous oxide anaesthesia during deliberate mild hypothermia in neurosurgical patients [Text] / Y. Kawano, M. Kawaguchi, S. Inoue [et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol. – 2004. – 16. – P.6-10.
142. Kersten, J.R. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels. Reduction of myocardial infarct size with acute memory phase [Text] / J.R. Kersten, T.J. Schmeling, P.S. Pagel [et al.] // Anesthesiology. – 1997. - Vol.87, №2. – P.361-370.
143. Kirkbride, D.A. Induction of anesthesia in the elderly ambulatory patient: A double-blind comparison of propofol and sevoflurane [Text] / D.A. Kirkbride, J.L. Parker, G.D. Williams [et al.] // Anesth. Analg. – 2001. – 93. – P.1173-1185.
144. Kirsch, J. R. Anesthetics and cerebroprotection: experimental aspects [Text] / J.R. Kirsch, R.J. Traystman, P.D. Hurn // Int. Anesthesiol. Clin. – 1996. – 34. – P.73–93.
145. Kockeritz, L. Glycogen synthase kinase-3 an overview of an over-achieving protein kinase [Text] / L. Kockeritz, B. Doble, S. Patel [et al.] // Curr. Drug. Targets. – 2006. - Vol.7, №11. – P.1377-1388.
146. Kotani, N. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia [Text] / N. Kotani, H. Hashimoto, D.I. Sessler [et al.] // Anesthesiology. – 1998. - 89(5). – P.1125–1132.

147. Kristensen, S.D. ESC/ESA Guidelines on non–cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) [Text] / S.D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2014. - Vol.31, №10. – P.517-573.
148. Kroemer, G. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis [Text] / G. Kroemer, B. Dallaporta, M. Resche-Rigon // Annu. Rev. Physiol. – 1998. - № 60. – P.619-642.
149. Kuzuya, T. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia [Text] / T. Kuzuya, S. Hoshida, N. Yamashita [et al.] // Circ Res. – 1993, Jun. - 72(6). – P.1293-1299.
150. Laemmli, U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 [Text] / U.K. Laemmli // Nature. - 1970. - Vol.227, №5259. - P.680-685.
151. Landesberg, G. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery [Text] / G. Landesberg, M.H. Luria, S. Cotev [et al.] // Lancet. - 1993. - 341. - P.715-719.
152. Landoni, G. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery [Text] / G. Landoni, T. Greco, G. Biondi-Zoccai [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2013, Dec. - 111(6). – P.886-896.
153. Landoni, G. Cardiac protection by volatile anesthetics in non-cardiac surgery? A meta-analysis of randomized controlled studies on clinically relevant endpoints [Text] / G. Landoni, O. Fochi, E. Bignami [et al.] // HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. – 2009. - 1(4). – P.34-43.
154. Landoni, G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / G. Landoni, G.G. Biondi-

- Zoccai, A. Zangrillo [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2007. - Vol.21, №4. – P.502-511.
155. Landoni, G. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference [Text] / G. Landoni, J.G. Augoustides, F. Guarracino [et al.] // ActaAnaesth. Scand. - 2011. - 55. - P.259-266.
 156. Landoni, G. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. [Text] / G. Landoni, R.N. Rodseth, F. Santini [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2012. - Vol.26, №5. – P.764-772.
 157. Lawrence, T. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB. [Text] / Lawrence T., Fong C. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010. – Vol.42. - №4. - P. 519-523.
 158. Le Manach, Y. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery [Text] / Y. Le Manach, A. Perel, P. Coriat [et al.] // Anesthesiology. – 2005. - Vol.102, №5. – P.885-891.
 159. Lee, H.T. Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis [Text] / H.T. Lee, C.W. Emala, J.D. Joo [et al.] // Shock. – 2007. - 27(4). – P.373–379.
 160. Lee, H.T. Isoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury and modulates leukocyte infiltration in mice [Text] / H.T. Lee, M. Kim, N. Kim [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2007.
 161. Lee, J.J. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats [Text] / J.J. Lee, L. Li, H.H. Jung [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – 108. – P.1055–1062.
 162. Lee, T.A. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty [Text] / T.A. Lee, B. Wolozin, K.B. Weiss [et al.] // J. Alzheimers Dis. – 2005. - 7(4). – P.319–324.
 163. Lee, T.H. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery [Text] / T.H. Lee, E.R.

- Marcantonio, C.M. Mangione. [et al.] // *Circulation*. – 1999. - Vol.100, №10. – P.1043-1049.
164. Lehrke, S. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery [Text] / S. Lehrke, H. Steen, H.H. Sievers [et al.] // *Clin. Chem.* – 2004, Sep. - 50(9). – P.1560-1567.
165. Levick, J.R. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle [Text] / J.R. Levick, C.C. Michel // *Cardiovasc. Res.* - 2010. - Vol.87, P.198-210.
166. Li, Q.F. Isoflurane preconditioning activates HIF-1 α , iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury [Text] / Q.F. Li, Y.S. Zhu, H. Jiang // *Brain Res.* - 2008. - 1245. - P.26-35.
167. Li, Y. Temporal profile of in situ DNA fragmentation after transient middle cerebral artery occlusion in the rat [Text] / Y. Li, M. Chopp, N. Jiang [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 1995. - 15(3). - P.389–397.
168. Liao, R. Volatile induction/maintenance of anaesthesia with sevoflurane increases jugular venous oxygen saturation and lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy [Text] / R. Liao, J. Li, J. Liu // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2010. - 27. - P.369-376.
169. Lin, D. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats / D. Lin, Z. Zuo // *Neuropharmacology*. – 2011. - 61(8). – P.1354–1359. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.011.
170. Lin, D. Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats [Text] / D. Lin, L. Cao, Z. Wang [et al.] // *Behav. Brain Res.* – 2012. - 228(2). – P.319–327.
171. Lipton, P. Ischemic cell death in brain neurons [Text] / P. Lipton // *Physiol. Rev.* – 1999. - 79(4). – P.1431–1568.
172. Lipton, S.A. Dueling activities of AIF in cell death versus survival: DNA binding and redox activity [Text] / S.A. Lipton, E. Bossy-Wetzel // *Cell*. – 2002. – 111. – P.147- 150.

173. Lobo, S.M. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients [Text] / S.M. Lobo, E. Rezende, M.F. Knibel [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2011. - 112. - P.877-883.
174. Lurati Buse, G.A. Randomized Comparison of Sevoflurane Versus Propofol to Reduce Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery [Text] / G.A. Lurati Buse, P. Schumacher, E. Seeberger [et al.] // *Circulation.* – 2012. – 126. – P.2696-2704.
175. Mackensen, G.B. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers [Text] / G.B. Mackensen, A.W. Gelb // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2004. – 21. – P.85-88.
176. Mahla, E. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery [Text] / E. Mahla, A. Baumann, P. Rehak [et al.] // *Anesthesiology.* - 2007, Jun. - 106(6). - P.1088-1095.
177. Mangano, D.T. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The study of perioperative ischemia research group [Text] / D.T. Mangano, W.S. Browner, M. Hollenberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol.323, P.1781-1788.
178. Mangano, D.T. Perioperative cardiac morbidity / D.T. Mangano // *Anesthesiology.* - 1990, Jan. - 72(1). - P.153–184.
179. Mangano, D.T. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations / D.T. Mangano // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2004. - Vol.18 №1. - P.1-6.
180. Marber, M. Ischaemic preconditioning [Text] / M. Marber, D. Walker, D. Yellon // *BMJ.* – 1994. - Vol.308, №6920. – P.1-2.
181. Matsudaa, T. Distinct roles of GSK-3 α and GSK-3 β phosphorylation in the heart under pressure overload [Text] / T. Matsudaa, P. Zhaia, Y. Maejima [et al.] // *USA, Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. - Vol.105, №52. – P.20900-20905.

182. Mattia, C. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects [Text] / C. Mattia, F. Coluzzi // *Minerva Anesthesiol.* - 2005. - №7. - P.461–470.
183. Mayr, V.D. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients [Text] / V.D. Mayr, M.W. Dunser, V. Greil [et al.] // *Crit. Care.* - 2006. - 10. - P.154.
184. McConachie, I. Anesthesia for the High-Risk Patient [Text] / I. McConachie // 2 ed. Univ. of West. Ontario. - 2009.
185. Meagher, D. A new data –based motor subtype schema for delirium [Text] / D. Meagher , M. Moran, B. Raju [et al.] // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* - 2008. - 20. - P.185-193.
186. Measurement of protein using bicinchoninic acid [Text] / P.K. Smith, R.I. Krohn, G.T. Hermanson [et al.] // *Anal.Biochem.* - 1985. - Vol.150, №1. - P.76-85.
187. Michenfelder, J.D. Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy [Text] / J.D. Michenfelder, T.M. Sundt, N. Fode [et al.] // *Anesthesiology.* - 1987. - 67(3). – P.336-340.
188. Mielck, F. Effectsof one minimal veolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO₂ reactivity in cardiac patients [Text] / F. Mielck, H. Stepha, A. Weyland [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1999/ - 89. - P.364-369.
189. Minguer, G. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? [Text] / G. Minguer, J. Joris, M. Lamy // *Eur. J. of Anaesth.* - 2007. - 24(9). - P.733-745.
190. Mobert, J. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells [Text] / J. Mobert, S. Zahler, B.F. Becker [et al.] // *Anesthesiology.* - 1999. - 90(5). - P.1372-1381.

191. Moller, J.T. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction [Text] / J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen [et al.] // Lancet. - 1998. - 351(9106). - P.857-861.
192. Monk, T.G. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery [Text] / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.] // Anesthesiology. – 2008, Jan. - 108(1). – P.18-30.
193. Mrak, R.E. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease [Text] / R.E. Mrak, W.S. Griffin // Neurobiol. Aging. - 2001. - 22(6). - P.903-908.
194. Mulivor, A.W. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx [Text] / A.W. Mulivor, H.H. Lipowsky // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. - 286(5). – P.1672-1680.
195. Mulivor, A.W. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion [Text] / A.W. Mulivor, H.H. Lipowsky // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2002. - 283(4). - P.1282-1291.
196. Müllenheim, J. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. [Text] / Müllenheim J., Frässdorf J., Preckel B. [et al.] // Anesthesiology. 2001. - Vol.94, №4. - P.630–636.
197. Muller, WA. Migration of leukocytes across endothelium and beyond: molecules involved in the transmigration and fate of monocytes [Text] / W.A. Muller, G.J. Randolph // J. Leukoc Biol. - 1999. - 66. - P.698-704.
198. Muntean, D.M. Volatile anaesthetics and cardioprotection: lessons from animal studies [Text] / D.M. Muntean, V. Ordodi, R. Ferrera [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2013. - Vol.27, №1. - P.21-34.
199. Murata M. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca²⁺ overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection [Text] / M. Murata, M. Akao, B. O'Rourke [et al.] // Circ. Res. - 2001. - Vol.89, №10. - P.891-898.

200. Murkin, J.M. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study [Text] / J.M. Murkin, S.J. Adams, R.J. Novick [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2007. - 104. - P.51-58.
201. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [Text] / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* - 1986. - Vol.74, №5. - P.1124-1136.
202. Murry, C.E. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning [Text] / C.E. Murry, V.J. Richard, R.B. Jennings [et al.] // *Am. J. Physiol.* - 1991. - Vol.260, №3 Pt.2. - P.796-805.
203. Nader, N.D. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane [Text] / N.D. Nader, C.M. Li, W.Z. Khadra [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2004. - Vol.18, №3. - P.269-274.
204. Naughton, C. The impact of age on 6-month survival in patients with cardiovascular risk factors undergoing elective non-cardiac surgery / C. Naughton, R.O. Feneck // *Int. J. Clin. Pract.* - 2007. - Vol.61, №5. - P.768-776.
205. Newberg, L.A. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity [Text] / L.A. Newberg, J.H. Milde, J.D. Michenfelder // *Anesthesiology.* - 1983. - 59. - P.23-28.
206. NICE clinical guideline 103. Delirium: diagnosis, prevention and management. - 2010, Jul. -10.
207. Nielson, W.R. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly [Text] / W.R. Nielson, A.W. Gelb, J.E. Casey [et al.] // *Anesthesiology.* - 1990. - 73(6). - P.1103-1109.
208. Nigro Neto, C. Inhalation induction with sevoflurane in adult cardiac surgery patients [Text] / C. Nigro Neto, E. Costa, R. Rossi [et al.] // *A case series Heart, Lung and Vessels.* - 2014. - 6(1). - P.8-12.

209. Nishihara, M. Erythropoietin affords additional cardioprotection to preconditioned hearts by enhanced phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β [Text] / M. Nishihara, T. Miura, T. Miki [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2006. - Vol.291, №2. - P.748-755.
210. Noordzij, P.G. Postoperative mortality in The Netherlands: A population-based analysis of surgery-specific risk in adults [Text] / P.G. Noordzij, D. Poldermans, O. Schouten [et al.] // Anesthesiology. - 2010. - 112. - P.1105-1115.
211. O'Rourke, B. Myocardial K(ATP) channels in preconditioning [Text] / B. O'Rourke // Circ. Res. - 2000. - Vol.87, №10. - P.845-855.
212. Ouimet, S. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum [Text] / S. Ouimet, R. Riker, N. Bergeon [et al.] // Intensive Care Med. - 2007. - 33. - P.1007-1113.
213. Patel, K.D. Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment [Text] / K.D. Patel, S.L. Cuvelier, S. Wiehler // Semin. Immunol. - 2002. - 14. - P.73-81
214. Pearse, R.M. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study [Text] / R.M. Pearse, R.P. Moreno, P. Bauer [et al.] // Lancet. - 2012. - 380(9847). - P. 1059-1065
215. Penna, C. The paradigm of postconditioning to protect the heart [Text] / C. Penna, D. Mancardi, S. Raimondo [et al.] // J. Cell. Mol. Med. - 2008. - Vol.12, №2. - P.435-458.
216. Peters, K. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis [Text] / K. Peters, R.E. Unger, J. Brunner [et al.] // Cardiovasc. Res. - 2003. - 60(1). - P.49-47.
217. Piccinini, A.M. DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling [Text] / A.M. Piccinini, K.S. Midwood // Mediat. Inflamm. - 2010.

218. Platts, S.H. Adenosine A3 receptor activation modulates the capillary endothelial glycocalyx [Text] / S.H. Platts, B.R. Duling // Circ. Res. - 2004. - 94(1). - P.77-82.
219. Poldermans, D. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery [Text] / D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma [et al.] // Eur. Heart J. - 2009. - 30. - P.2769-2812.
220. Poldermans, D. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) [Text] / D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. - 2010. - 27(2). - P. 92-137.
221. Pries, A.R. The endothelial surface layer [Text] / A.R. Pries, T.W. Secomb, P. Gaehtgens // Pflugers Arch. - 2000. - 440(5). - P.653-667.
222. Przyklenk, K. Does ischemic preconditioning trigger translocation of protein kinase C in the canine model [Text] / K. Przyklenk, M.A. Sussman, B.Z. Simkhovich [et al.] // Circulation. - 1995. - Vol.92, №6. - P.1546-1557.
223. Radtke, F.M. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction [Text] / F.M. Radtke, M. Franck, J. Lendner [et al.] // Br. J. Anaesth. - 2013, Jun. - 110 Suppl.1. - P.98-105.
224. Richards, M. Christchurch Cardioendocrine Research Group; Australia-New Zealand Heart Failure Group. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M.G. Nicholls, E.A. Espiner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006, Jan. - 3. - 47(1). - P.52-60.

225. Rasmussen, L.S. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prevention [Text] / L.S. Rasmussen // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. - 2006. - 20. - P.315-330.
226. Rehm, M. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed [Text] / M. Rehm, S. Zahler, M. Lötsch [et al.] // Anesthesiology. - 2004. - 100(5). - P.1211-1223.
227. Reutershan, J. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury [Text] / J. Reutershan, D. Chang, J.K. Hayes [et al.] // Anesthesiology. - 2006. - 104(3). - P.511-517.
228. Robinson, T.N. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes [Text] / T.N. Robinson, C.D. Raeburn, Z.V. Tran [et al.] // Ann. Surg. - 2009. - 249. - P.173-178.
229. Rodseth, R.N. B type natriuretic peptide--a diagnostic breakthrough in peri-operative cardiac risk assessment? [Text] / R.N. Rodseth // Anaesthesia. - 2009, Feb. - 64(2). - P.165-178.
230. Rodseth, R.N. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery – systematic review and individual patient meta-analysis [Text] / R.N. Rodseth, B.M. Biccard, Y. Le Manach [et al.] // Anesthesiology. - 2013. - 119. - P.270-83.
231. Rodseth, R.N. The Prognostic Value of Pre-Operative and Post-Operative B-Type Natriuretic Peptides in Patients [Text] / R.N. Rodseth, B. Biccard, Y. Manach [et. al.] // Undergoing Noncardiac Surgery Journal of the American College of Cardiology. - 2014, Jan. - Vol.63(2), №2. - 21. - P.170-180.
232. Ryding, A.D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis [Text] / A.D. Ryding, S. Kumar, A.M. Worthington [et al.] // Anesthesiology. - 2009, Aug. - 111(2). - P.311-319.

233. Saczynski, J.S. Cognitive trajectories after postoperative delirium [Text] / J.S. Saczynski, E.R. Marcantonio, L. Quach [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - 367. - P.30-39.
234. Sakai, H. Isoflurane Provides Long-term Protection against Focal Cerebral Ischemia in the Rat [Text] / H. Sakai, H. Sheng, R.B. Yates [et al.] // *Anesthesiology*. - 2007. - 106(1). - P.92-99.
235. Sang, H. Isoflurane produces delayed preconditioning against spinal cord ischemic injury via release of free radicals in rabbits [Text] / H. Sang, L. Cao, P. Qiu [et al.] // *Anesthesiology*. - 2006. - 105(5). - P.953-960.
236. Sayin, M. M. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. [Text] / M.M. Sayin, O. Ozatamer, R. Taşöz [et al.] // *Br. J. Anaesth.* - 2002. - Vol.89, №2. - P.242-246.
237. Schenkel, A.R. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions [Text] / A.R. Schenkel, Z. Mamdouh, X. Chen [et al.] // *Nat. Immunol.* - 2002. - 3. - P.143-150.
238. Schilling, T. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients [Text] / T. Schilling, A. Kozian, M. Senturk [et al.] // *Anesthesiology*. - 2011. - Vol.115, №1. - P.65-74.
239. Schlack, W. Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart [Text] / W. Schlack, M. Hollmann, J. Stunneke [et al.] // *Br. J. Anaesth.* - 1996. - Vol.76, №6. - P.860-867.
240. Schoen, J. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol- based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial [Text] / J. Schoen, L. Husemann, C. Tiemeyer [et al.] // *Br. J. of Anaesth.* - 2011. - 106(6). - P.840-850.
241. Sellgren, A. The relationship between ASAT, CKMB, troponin-T and mortality after cardiac surgery [Text] / A. Sellgren, F. Nilsson, A. Jeppsson // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2007, Dec. - 41(6). - P.386-390.

242. Selkoe, D.J. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies [Text] / D.J. Selkoe // Ann. Intern. Med. - 2004. - 140(8). - P.627-638.
243. Semel, M.E. Rates and patterns of death after surgery in the United States, 1996 and 2006 [Text] / M.E. Semel, S.R. Lipsitz, L.M. Funk [et al.] // Surgery. - 2012. - 151. - P.171-182.
244. Song, D.H. Sensing of microbial molecular patterns by Toll-like receptors [Text] / D.H. Song, J.O. Lee // Immunol. Rev. - 2012. - 250. - P.216-222.
245. Staat, P. Postconditioning the human heart [Text] / P. Staat, G. Rioufol, C. Piot [et al.] // Circulation. - 2005. - Vol.112, №14. - P.2143-2148.
246. Steiner, L.A. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors [Text] / L.A. Steiner // Eur. J. Anaesthesiol. - 2011. - 28. - P.628-636.
247. Stephan, H. Effects of disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity [Text] / H. Stephan, H. Sonntag, H.D. Schenk [et al.] // Anaesthesist. - 1987. - 36. - P.60-65.
248. Stumpner, J. The role of cyclooxygenase-1 and -2 in sevoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction [Text] / J. Stumpner, T. Tischer-Zeitz, A. Frank [et al.] // Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2014. - Vol.18, №3. - P.272-280.
249. Susin, S.A. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis inducing factor [Text] / S.A. Susin, H.K. Lorenzo, N. Zamzami [et al.] // Nature. - 1999. - Vol.397, №6718. - P.441-446.
250. Symons, J.A. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis [Text] / J.A. Symons, P.S. Myles // Br. J. Anaesth. - 2006. - Vol.97, №2. - P.127-136.
251. Tanaka, K. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics [Text] / K. Tanaka, L.M. Ludwig, J.R. Kersten [et al.] // Anesthesiology. - 2004. - Vol.100, №3. - P.707-721.

252. Tanaka, K. Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species [Text] / K. Tanaka, D. Weihrauch, F. Kehl [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. - Vol.97, №6. – P.1485-1490.
253. Tanaka, K. Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species [Text] / K. Tanaka, D. Weihrauch, L.M. Ludwig [et al.] // *Anesthesiology*. - 2003. - Vol.98, №4. - P.935-943.
254. Tang, L. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction [Text] / L. Tang, R. Kazan, R. Taddei [et al.] // *Br. J. Anaesth.* - 2012. -108. - P.623-629.
255. Timmers, T.K. Long-term quality of life after surgical intensive care admission [Text] / T.K. Timmers, M.H. Verhofstad, K.G. Moons [et al.] // *Arch. Surg.* - 2011. - 146. - P.412-418.
256. Tomai, F. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release [Text] / F. Tomai, R. De Paulis, A. Penta de Peppo [et al.] // *G. Ital. Cardiol.* - 1999. - Vol.29, №9. - P.1007-1014.
257. Tong, H. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase - dependent pathway is cardioprotective [Text] / H. Tong, K. Imahashi, C. Steenbergen [et al.] // *Circ. Res.* - 2002. - Vol.90, №4. - P.377-379.
258. Valencia, L. Does sevoflurane preserve regional cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy better than propofol? [Text] / L. Valencia, A. Rodriguez-Pereza, B. Kuhlmoorgen [et al.] // *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. – 2014.
259. Van Diepen, S. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients [Text] / S. Van Diepen, J.A. Bakal, F.A. McAlister [et al.] // *Circulation*. - 2011. - Vol.124, P.289-296.
260. Vidal, M.A. Comparison of 2 techniques for inhaled anesthetic induction with sevoflurane in coronary artery revascularization [Text] / M.A.

- Vidal, E. Calderon, E. Martinez [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. - 2006. - 53. - P.639-642.
261. Vink, H. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion [Text] / H. Vink, A.A. Constantinescu, J.A. Spaan // Circulation. - 2000. - 101(13). - P.1500-1502.
 262. Volatile Anesthetics to Reduce Mortality in Cardiac Surgery (MYRIAD) ClinicalTrials.gov identifier:NCT02105610.
 263. Walpole, R. Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly [Text] / R. Walpole, M. Logan // Br. J. Anaesth. - 1999. - 82. - P.20-24.
 264. Wang, S. Dual roles of mitochondrial K(ATP) channels in diazoxide-mediated protection in isolated rabbit hearts [Text] / S. Wang, J. Cone, Y. Liu // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2001. - Vol.280, №1. - P.H246-H255.
 265. Warltier, D.C. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia [Text] / D.C. Warltier, P.S. Pagel, J.R. Kersten // Anesthesiology. - 2000. - Vol.92, №1. - P.253-259.
 266. Warner, D.S. Perioperative neuroprotection: are we asking the right questions? [Text] / D.S. Warner // Anesth. Analg. - 2004. - 98(3). - P.563-565.
 267. Weber, N.C. Inhalational anaesthetics and cardioprotection [Text] / N.C. Weber, W. Schlack // Handb. Exp. Pharmacol. - 2008. - 182. - P.187- 207.
 268. Weber, N.C. The effect of anesthetics on the myocardium — new insights into protection. [Text] / N.C. Weber, B. Precker, W. Shlack // Europ. J. Anest. - 2005. - 22(9). - P.647-657.
 269. Wei, H. Isoflurane preconditioning inhibited isoflurane-induced neurotoxicity [Text] / H. Wei, G. Liang, H. Yang // Neurosci Lett. - 2007, Sep. 20. - 425(1). - P.59-62.

270. Weiser, T.G. An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data [Text] / T.G. Weiser, S.E. Regenbogen, K.D. Thompson [et al.] // *Lancet*. - 2008. - 372. - P.139-44.
271. Wells, B.A. Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion [Text] / B.A. Wells, A.S. Keats, D.A. Cooley // *Surgery*. - 1963. - 54. - P.216-223.
272. Williams-Russo, P. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial [Text] / P. Williams-Russo, N.E. Sharrock, S. Mattis [et al.] // *JAMA*. - 1995. - 274(1). - P.44-50.
273. Xie, Z. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo [Text] / Z. Xie, D.J. Culley, Y. Dong [et al.] // *Ann. Neurol*. - 2008. - 64(6). - P.618-627.
274. Xu, C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [Text] / C. Xu, B. Bailly-Maitre, J.C. Reed // *J. Clin. Invest*. - 2005. - 115. - P.2656-2664.
275. Yang, J. Myocardial toll like receptor 4 expression in a rat model of myocardial ischemia reperfusion injury [Text] / J. Yang, J. Yang, J.W. Ding [et al.] // *Chinese*. - 2008, Jan. - 36(1). - P.57-61.
276. Yeh, C. H. Inhibition of Nf-kappa-B activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocytic apoptosis following cardiac ischemia/reperfusion. [Text] / C.H. Yeh, T.P. Chen, Y.C. Wu [et al.] // *J. Surg. Res*. - 2005. - №1. - P.109-116.
277. Yu, C.H. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis [Text] / C.H. Yu, W.S. Beattie // *Can. J. Anaesth*. - 2006. - Vol.53, №9. - P.906-918.
278. Zangrillo, A. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design [Text] / A. Zangrillo, G. Alvaro, A. Pisano [et al.] // *Am. Heart J*. - 2016. - 177. - P.66-73.

279. Zangrillo, A. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study [Text] / A. Zangrillo, V. Testa, V. Aldrovandi [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 2011. - 25. - P.902-907.
280. Zaugg, M. Letter by Zaugg and Lucchinetti Regarding Article, "Randomized Comparison of Sevoflurane Versus Propofol to Reduce Perioperative Myocardial Ischemia in Patients Undergoing Noncardiac Surgery" [Text] / M. Zaugg, E. Lucchinetti // Circulation. – 2013. – P.127.
281. Zerbib P. Emergency major abdominal surgery in patients over 85 years of age. [Text] / Zerbib P., Kulick J.F., Lebuffe G. et al. // World J Surg., 2005, vol. 29, p. 820-825.
282. Zhang, Q.H. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain [Text] / Q.H. Zhang, Z.Y. Sheng, Y.M. Yao // Mil. Med. Res. - 2014. - 1. - P.20.
283. Zhang, B. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans [Text] / B. Zhang, M. Tian, Y. Zhen [et al.] // Anesth. Analg. - 2012. - 114(2). - P.410-415.
284. Zhao, P. Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [Text] / P. Zhao, L. Peng, L. Li [et al.] // Anesthesiology. - 2007. - 107(6). - P.963-970.
285. Zhao, Z.Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [Text] / Z.Q. Zhao, J.S. Corvera, M.E. Halkos [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2003. - Vol.285, №2. - P.H579-H588.
286. Zheng, S. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen-activated protein kinase [Text] / S. Zheng, Z. Zuo // Mol. Pharmacol. - 2004. - 65. - P.1172-1180.
287. Zheng, S. Isoflurane preconditioning reduces Purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia [Text] / S. Zheng, Z. Zuo // Neuroscience. - 2003. - 118(1). - P. 99-106.

288. Zorov, D.B. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes [Text] / D.B. Zorov, C.R. Filburn, L.O. Klotz [et al.] // J. Exp. Med. - 2000. - Vol.192, №7. - P.1001-1014.
289. Zuo Z. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? [Text] / Z. Zuo // Med. Gas. Res. - 2012. - 2(1). P.10-20.
290. Zuo, Z. Inhibition of excitatory neurotransmitter-nitric oxide signaling pathway by inhalational anesthetics [Text] / Z. Zuo, A. Tichotsky, R.A. Johns // Neuroscience. – 1999. - 93(3). - P.1167-1172.