

*В печать
Ю.И. 9.06.16*

На правах рукописи

Ильин
Юрий Владимирович

ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВЕ СЕВОФЛУРАНА НА
ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» (ФГБНУ «НИИОР»).

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор,

**Лихванцев Валерий
Владимирович**

Доктор биологических наук,

Аврущенко Мария Шапсаевна

Официальные оппоненты:

Еременко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», отделение реанимации и интенсивной терапии II, заведующий отделением

Попугаев Константин Александрович доктор медицинских наук, Федеральное бюджетное государственное учреждение государственный научный центр Российской Федерации «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», руководитель центра анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №2, кафедра анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии института последипломного профессионального образования ИПГТО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им.А.И.Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 001.051.01 при ФГБНУ «НИИОР», адрес: 107031, Россия, г. Москва, Петровка ул., д.25, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОР» по адресу: 107031, г. Москва, Петровка ул., д.25, стр. 2, и на сайте www.niiorramn.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 001.051.01
доктор медицинских наук, профессор

Решетняк В.И.

Общая характеристика работы

Актуальность исследования - в настоящее время послеоперационная когнитивная дисфункция рассматривается как полиэтиологическое заболевание, имеющее более шестидесяти предрасполагающих факторов, среди которых, в частности, - пожилой возраст, низкий образовательный ценз, наличие в анамнезе подобных расстройств, включая послеоперационный делирий (ПОД) [Ely E.W. et al, 2004; Ely E.W. et al, 2001; Jackson J.C. et al, 2004; Ouimet S. et al, 2007]. Последствия послеоперационной когнитивной дисфункции разнообразны, к ним относятся: задержка пребывания больного в палате интенсивной терапии и стационаре, поздняя и длительная реабилитация больных. Кроме того, перенесенная послеоперационная когнитивная дисфункция сопровождается высоким риском летальности и неблагоприятных социальных последствий в течение ближайшего года после операции [Price C.C. et al, 2008; Steinmetz J. et al., 2009]. Эти обстоятельства, а также высокая частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции после крупных некардиохирургических вмешательств - 36,6% больных в молодом, 30,4% в среднем и 41,4% в пожилом возрасте [Monk T.G. et al, 2008], - заставляют относиться к данному осложнению с особым вниманием. Принято полагать, что в патогенезе послеоперационной когнитивной дисфункции большое значение имеют механизмы гипоксии [Шнайдер Н.А., 2005; Loerke A.W. et al, 2008; Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001; Browne S.M. et al 2003], развивающейся в результате артериальной гипоксемии или недостаточной перфузии головного мозга, последняя, в свою очередь, может быть опосредована компонентами системного воспалительного ответа на операционную травму [Hall G.M. et al, 2001; Figueroa-Ramos M. et al, 2009; Monk T.G. et al, 2008; Terrando N. et al, 2010].

Несмотря на существующее представление о том, что действие общих анестетиков может являться одним из механизмов развития гипоксии, так как обуславливает срыв адаптационных реакций с последующими изменениями мозгового кровотока (перфузии головного мозга) [Давыдов В.В., 2005], сведения о влиянии общих анестетиков на частоту возникновения послеоперационных когнитивных расстройств весьма противоречивы. Как показывают многие исследования, выбор вида анестезии – регионарная или общая - не имеет существенного влияния на частоту развития когнитивной дисфункции [Bryson G.L. et al, 2006; Rasmussen L.S. et al, 2003; Schifilliti D. et al, 2010; Williams-Russo P. et al, 1995]. Кроме того, наряду с исследованиями, в которых продемонстрирован проапоптотический эффект галогенсодержащих анестетиков [Brambrink A. M. et al, 2010; Steinmetz J. et al, 2009] имеются работы, свидетельствующие о наличии нейропротекторных свойств у

галогенсодержащих анестетиков [Matchett G.A. et al, 2009; Wei H. et al, 2007], а в зависимости от дозы, экспозиции и кратности воздействия севофлурана может выявляться как его отрицательное влияние на нервные клетки, так и его нейропротекторный эффект [Khatibi N.H. et al, 2001; Zuo Z. et al, 1999].

Имеются также клинические исследования, свидетельствующие о наличии определенных преимуществ у современных ингаляционных анестетиков. Так, было установлено [Schoen J. et al, 2011], что нарушения когнитивных функций при анестезии севофлураном имели меньшую продолжительность, а результаты когнитивных тестов были лучше, чем при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола.

Вопрос об ухудшении когнитивного статуса в послеоперационном периоде у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями остается открытым. В связи с тем, что больные этой категории исходно имеют когнитивные нарушения и исключаются из исследований [Rasmussen L. S. et al, 2001; Silverstein J.H. et al, 2007], существуют лишь единичные работы, посвященные этой проблеме [Silverstein J.H. et al, 2007]. Вместе с тем, больные с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями являются наиболее уязвимым контингентом в отношении повреждения клеток головного мозга в периоперационном периоде, и именно у таких больных следует ожидать наиболее неблагоприятных послеоперационных последствий в плане развития когнитивных расстройств [Johnson T. et al, 2002; Silverstein J.H. et al, 2007].

Применяемая в настоящее время наиболее точная диагностика ПОКД основана на анализе результатов нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде в сравнении аналогичными дооперационными показателями, с последующим линейным преобразованием полученных результатов в стандартизированный Z -показатель (Z -оценку), который считается более точным и надежным методом в психометрии [Глушко А.Н., 1994; Moller J. et al, 1998; Rasmussen L. S. et al, 2009; Rasmussen L. S. et al, 2001]. Однако, используемые нейропсихологические шкалы для больных без когнитивных отклонений имеют ограничения к использованию у больных, имеющих когнитивный дефицит до операции [Silverstein J.H. et al, 2007], представляется, что нейропсихологическим тестом, более пригодным для диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции, в этом случае, является Монреальская шкала оценки когнитивных функций [Gill D.J. et al, 2008; Ismail Z. et al, 2010; Luis C.A. et al, 2009; Popović I.M. et al, 2007], которая является чувствительным инструментом, в том числе, у больных с додементными когнитивными расстройствами [Nasreddine Z.S. et al, 2005]. Наряду с клинической оценкой степени повреждения центральной нервной системы, существуют и лабораторные показатели, позволяющие косвенно охарактеризовать степень нейронального повреждения, одним из которых является определение содержания белка S 100b в крови [Белобородова Н.В. и др., 2001; Shaw P.J. et al, 1987]. Показано, что его концентрация в цереброспинальной жидкости и крови коррелирует со степенью повреждения

мозга [Blomquist S. et al, 1997; Butterworth R.J. et al, 1998; Martens P. et al, 1998; Stroick M. et al, 2006; Wunderlich M.T. et al, 1999] в связи с чем белок S100b предложен в качестве биохимического маркера повреждения центральной нервной системы после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Доказана возможность использования белков группы S100, в том числе S100b, в качестве маркера и прогностического критерия повреждения ткани мозга при развитии ишемического инсульта [Aurell A. et al, 1991; Butterworth R.J. et al, 1998; Persson L. et al, 1987; Wunderlich M.T. et al, 1999]. Таким образом, проблема развития послеоперационных когнитивных нарушений у больных с цереброваскулярными заболеваниями является весьма актуальной, но при этом остается недостаточно изученной. Так, до настоящего времени не определен оптимальный метод анестезии для больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями. Среди решающих факторов, способных повлиять на выбор специалиста, несомненно, должна быть частота развития и обратимость послеоперационной когнитивной дисфункции. Данная проблема, возможно, может быть решена за счет реализации имеющегося у ингаляционных анестетиков нейропротекторного эффекта [Lin D. et al, 2011; Matchett G.A. et al, 2009; Schoen J. et al, 2011; Wei H. et al, 2009; Wei H. et al, 2007] и феномена кондиционирования, фармакологического эффекта устойчивости центральной нервной системы к гипоксическому повреждению [Карпюна К.И. et al, 2002; Sakai H. et al, 2007; Мороз В. В. И др., 2012]. Сказанное выше обуславливает необходимость клинического исследования влияния метода анестезии на основе севофлурана, к тому же, как анестетика, обладающего минимальным влиянием на системы поддержания гомеостаза [Козлов И.А., Кричевский Л.А., 2008; Селиванов Д.Д. и др. 2011; Мизиков В.М., Бунятян А.А., 2006], на частоту возникновения и выраженность ПОКД у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями. Представляется также целесообразным в экспериментальных исследованиях оценить эффективность севофлурана для смягчения и/или предотвращения развития дистрофических изменений и гибели нейронов в экспериментальной модели тотальной ишемии после остановки кровообращения с последующей реанимацией.

Цель исследования - Улучшить результаты лечения больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями, уменьшив количество, выраженность и длительность послеоперационных когнитивных расстройств, путем применения модифицированной методики анестезиологического пособия ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить в эксперименте на модели тотальной ишемии эффективность севофлурана для защиты нейронов после ишемии-реперфузии, провести

количественную оценку влияния севофлурана на выраженность процессов повреждения нейронов в постреанимационном периоде.

2. Оценить частоту и выраженность когнитивного расстройства у больных с ингаляционной индукцией и поддержанием анестезии на основе севофлурана и фентанила и при использовании тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила, в различные сроки после перенесенной операции с помощью Монреальской шкалы когнитивной дисфункции.

3. Оценить длительность течения послеоперационного когнитивного расстройства у больных с ингаляционной индукцией и поддержанием анестезии на основе севофлурана и фентанила и при использовании тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила, в различные сроки после перенесенной операции с помощью Монреальской шкалы когнитивной дисфункции.

4. Определить больных, перенесших эпизоды периоперационной церебральной гипоксемии, используя показания транскраниальной оксиметрии, и оценить степень повреждения головного мозга у этих больных с помощью изменения уровня белка S100b в крови у больных с ингаляционной индукцией и поддержанием анестезии на основе севофлурана и фентанила и при использовании тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила.

5. Оценить эффективность и безопасность ингаляционной анестезии севофлураном для больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями основываясь на полученных данных.

Научная новизна - Впервые на экспериментальной модели тотальной остановки кровообращения с последующим восстановлением сердечной деятельности показано, что ингаляционная анестезия на основе севофлурана предохраняет от гибели высокочувствительные к гипоксии клетки Пуркинье мозжечка, пирамидные нейроны сектров СА 1, СА 4 гиппокампа головного мозга крыс.

Впервые реализован стандартизированный Z-анализ частоты развития послеоперационной когнитивной дисфункции в двух группах больных старшей возрастной группы с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями: в группе ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана и группе тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола, - при некардиохирургических операциях. Впервые установлено, что у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями в группе ингаляционной анестезии частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции на 7 сутки послеоперационного периода на 56 %, через 30 суток - на 24,2%, через 3 месяца реже - на 20,9% встречается реже, чем у таких же больных в группе тотальной внутривенной анестезии соответственно. На основании проведенных исследований рекомендуется применение ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана у больных старшей возрастной группы с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями при некардиохирургических вмешательствах.

Практическая значимость

1. Метод остановки кровообращения с последующей реанимацией может быть использован в лабораторных исследованиях сходной направленности для оценки влияния анестетиков на скорость восстановления неврологического статуса и основных жизненных функций.
2. Использование модифицированной методики анестезиологического пособия, заключающейся в использовании ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана ассоциируется с меньшей частотой развития послеоперационной когнитивной дисфункции в сроки до 6 месяцев после выполнения некардиохирургических вмешательств и снижением сроков течения неблагоприятных нейропсихологических исходов после некардиохирургических операций.
3. Уровень белка S100b на 2-е сутки после операции может служить прогностическим критерием возникновения послеоперационных когнитивных расстройств после некардиохирургических операций.
4. У больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями рекомендуется использование ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном при некардиохирургических вмешательствах.
5. Закономерности, вскрытые в ходе проведения настоящего исследования, будут использованы при преподавании курса анестезиологии-реаниматологии студентам и курсантам ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» и факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского".

Положения, выносимые на защиту:

1. Ингаляционная анестезия на основе севофлурана способствует предотвращению гибели нейронов после ишемии-реперфузии даже в высокочувствительных к гипоксии областях мозга;
2. Методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном позволяет уменьшить частоту, выраженность и длительность послеоперационной когнитивной дисфункции у больных после некардиохирургических операций;
3. Методика ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном способствует уменьшению ишемических и гипоксических повреждений головного мозга при проведении некардиохирургических операций, что отражается в уровне и динамике маркера повреждения центральной нервной системы белка S100b в раннем послеоперационном периоде;
4. Связь между послеоперационным снижением когнитивных способностей, с показателями кислородного статуса головного мозга позволяет рекомендовать применение церебрального оксиметра во время операции с целью своевременной коррекции церебральной десатурации и снижения вероятности развития послеоперационных когнитивных расстройств у некардиохирургических больных.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на 17-й Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2015), XVI выездной сессии МНОАР (Голицыно, 2015 год)

Реализация работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и находят применение в работе отделения анестезиологии-реанимации Главного клинического госпиталя ФСБ России (г. Голицыно).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 19 таблицами. Список литературы содержит 49 наименований источников на русском языке и 309 англоязычных источников.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Анализ данных литературы по теме исследования набор материала, статистическая обработка полученных данных их анализ и интерпретация, а так же написание научных работ выполнено автором лично.

СТРУКТУРА РАБОТЫ

Материалы исследования

Экспериментальная часть. Работа выполнена на 30 белых крысах самцах массой 190-250 г. в весенний период. Экспериментальные животные разделены на 3 равные группы, по 10 животных в группе.

Клиническая часть. Исследование проведено у 103 больных с сопутствующим цереброваскулярным заболеванием, оперированных в Главном клиническом госпитале ФСБ России (г. Голицыно) в 2011 -2013 гг.

Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций представлено на рисунке 1.

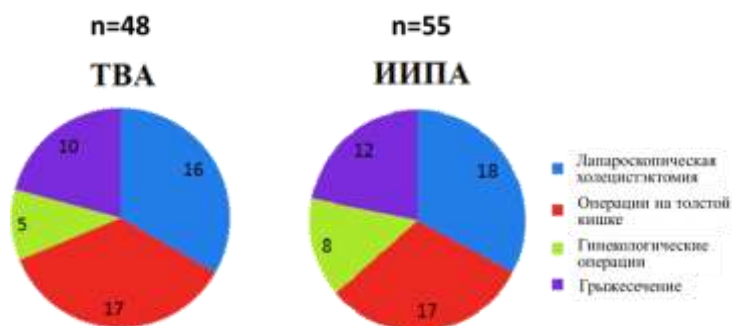


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций.

Критерии включения:

1. Возраст старше 65 лет;
2. Подтвержденное заключением специалиста ЦВЗ;
3. Снижение когнитивных функций. Оценка по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA-test) от 18 до 25 баллов.

Критерии исключения:

1. Деменция, подтвержденная осмотром невролога;
2. Оценка по шкале MoCA-test менее 18 баллов;
3. Перенесенный инсульт или инфаркт давностью менее 6 месяцев до дня настоящей операции;
4. Наличие онкологического заболевания или другого тяжелого хронического заболевания в стадии декомпенсации;
5. Ограничения движений вследствие перенесённых заболеваний;
6. Больной нуждается в проведении продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
7. Больной нуждается в седации после операции;
8. Хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде;
9. Другое оперативное вмешательство или медицинская манипуляция с анестезиологическим пособием в период исследования.

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

1. Тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) на основе пропофола и фентанила,
2. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии (ИИПА) на основе севофлурана. Некоторые антропометрические данные больных представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Антропометрические и демографические данные больных в группах исследования

| Данные | ТВВА | ИИПА | Контрольная группа* |
|---------------------------------------|-------|-------|---------------------|
| Количество больных | 48 | 55 | 47 |
| Мужчин/женщин | 22/26 | 26/29 | 23/24 |
| Сопутствующая ИБС | 67% | 69% | 66% |
| Сопутствующая гипертоническая болезнь | 86% | 87% | 88% |
| Сопутствующее ХОБЛ | 13% | 14% | 11% |
| ASA I | – | – | – |
| ASA II | – | – | – |
| ASA III | 17% | 18% | – |
| ASA IV | 83% | 82% | – |
| ASA V | – | – | – |

*Примечание:** - контрольная группа представлена больными с ЦВЗ, отвечающих критериям включения и исключения, но не подвергнутых хирургическому лечению.

Методы исследования

Экспериментальная часть. Работа выполнена на 30 белых крысах-самцах массой 190-250 г. У 20 крыс выполнялась 10-минутная остановка кровообращения в организме, путем пережатия сосудистого пучка сердца [Корпачев В. Г. и др., 1982]. Контролем служили ложноперированные животные (n=10).

Экспериментальные животные разделены на 3 равные группы, по 10 животных в группе. Крысам группы 1 выполнялся наркоз хлоралгидратом (внутрибрюшинно в дозе 300 мг/кг массы тела) после чего моделировали остановку кровообращения, указанным выше способом. 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 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 моделировали остановку кровообращения в организме. Животные группы 3 являлись ложноперированными. У этих животных проводили наркоз хлоралгидратом по методике, аналогичной для животных группы 1, затем проводили интубацию, разрез кожи длиной 4-5 мм на уровне второго межреберья справа по парастернальной линии, введение крючка в грудную полость без пережатия сосудистого пучка сердца.

Оживление крыс 1 и 2 групп проводили с помощью искусственной вентиляции легких 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 1 мг/кг.

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 крезоловым фиолетовым по Нисслю. Количественная оценка тяжести постреанимационных изменений нейрональных популяций производилась путем морфометрического анализа [Аврущенко М.Ш. , 1994].

Для оценки выраженности процесса гибели нейронов в высокочувствительных к гипоксии областях мозга (пирамидные нейроны секторов CA1 и CA4 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).

Клиническая часть. ТВВА на основе пропофола и фентанила – вводный наркоз проводили последовательным введением пропофола и фентанила (табл. 2). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии под контролем показателей нервно-мышечного мониторинга (TOF) (TOF-Watch, Organon, Нидерланды). В данном случае биспектральный анализ активности головного мозга (BIS) являлся производным от выбранной дозы в/в препаратов и составил в среднем по группе 51+8 относительных единиц. Поддержание анестезии осуществляли теми же препаратами.

ИИПА - больным данной группы на фоне инфузии фентанила (1 мкг*кг⁻¹*час⁻¹) проводили вводный наркоз севофлураном, используя максимальную концентрацию препарата (8 об%) с первым вдохом, без предварительного заполнения дыхательного контура. После потери сознания дальнейшее насыщение проводили при Fianesth – 5 об%. Интубацию трахеи выполняли на 4 – 5 мин. индукции на фоне тотальной миоплегии (нимбекс) под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40 – 50 относительных единиц). Поддержание анестезии проводили севофлураном на фоне постоянной инфузии фентанила [Гребенчиков О. А. и др., 2011; Лихванцев В.В. и др., 2013; Лихванцев В.В. 2011; Мороз В. В. И др., 2012]. Дозы препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Дозы препаратов, использованных в ходе анестезиологического пособия.

| Метод анестезии | Препараты | Дозы препаратов | |
|-----------------|------------|---|--|
| | | Индукция | Поддержание |
| ИИПА | Севофлуран | 5-8 об% | 0,9-1,5 МАК |
| | Фентанил | 1 мкг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ | 1 мкг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ |
| | Нимбекс | 0,05 мг*кг ⁻¹ | 0,04-0,05 мг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ |
| ТВВА | Пропофол | 2, 2 -3,1 мг*кг ⁻¹ | 3,7-4,8 мг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ |
| | Фентанил | 4 мкг*кг | 2,4-3,4 мг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ |
| | Нимбекс | 0,05 мг*кг | 0,05 мг*кг ⁻¹ *час ⁻¹ |

Всем больным проводили искусственную вентиляцию легких в режиме управляемой ИВЛ (CMV) аппаратом Fabius GS+ с интегрированным монитором Infinity M (Dragger, Германия) и постоянный мониторинг следующих параметров:

1. Электрокардиография с подсчетом частоты сердечных сокращений;
2. Артериальное давление (АД) не инвазивным методом;
3. Сатурация кислорода (SpO₂) с пульсоксиметрической кривой;
4. Соотношение объема вдоха/выдоха;
5. Содержание кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂);
6. Капнография (EtCO₂);
7. Частоты дыхания (ЧД);
8. Герметичности дыхательного контура;

9. BIS-мониторинг прибором Aspect – 2000 или Vista, Aspect med. inc. (США).

Транскраниальную церебральную оксиметрию проводили прибором Fore–Sight (Casmed, USA). «Эпизодом церебральной «гипоксемии» или событием церебральной десатурации считали снижение rSO₂ 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%. При снижении rSO₂ действовали в соответствии со следующим алгоритмом:

- при одномоментной гипотензии (снижение АД ср. на 10% и более по отношению к исходному) без кровотечения – инфузия норадреналина в начальной дозе 0,3 мкг/кг и увеличение FiO₂ до 0.9;

- при гипотензии в результате возникшего кровотечения – увеличение темпа и изменение качественного состава инфузируемых растворов и увеличение FiO₂ до 0.9;

- если причину снижения rSO₂ не удавалось установить – увеличение FiO₂ до 0.9 и изменение параметров вентиляции, предполагающие рост EtCO₂ до 50 мм. рт. ст.

В процессе исследования проводился анализ клинических и лабораторных данных. Для получения лабораторных данных использовались показатели содержания белка S 100b, определяемые в периферической венозной крови. Пробы крови брали до индукции в анестезию и через 24 часа после окончания операции только у тех больных, у которых в процессе анестезии были выявлены эпизоды десатурации.

Данные о ПОКД получали при оценке когнитивного статуса больных. С целью определения когнитивного дефицита проводили с использованием шкалы MoCA-тест [Nasreddine Z.S. et al, 2005] на 7-ой день; 1-й; 3-ий; через полгода и через год после операции.

С целью более точной нейропсихологической оценки с использованием методики стандартизации результатов была набрана контрольная группа, в которую вошло 47 добровольцев из числа прикрепленного контингента ведомственной поликлиники и родственников больных, принимавших участие в исследовании. Аналогично на каждом этапе исследования: 7 дней, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, - результаты нейропсихологических (НП) тестов подвергались процедуре стандартизации на основе НП-показателей, определенных в те же сроки у контрольной группы, полученные результаты использовали для выявления ПОКД, Результаты НП-тестирования преобразованы в Z-оценку, которая представила собой разность между средней оценкой (M_k) тестирования группы контроля и индивидуальной оценкой (X_n) отдельного случая тестирования больного основной группы, деленную на величину стандартного отклонения контрольной группы (σ_k).

$$Z = \frac{M_k - X_n}{\sigma_k}$$

Критерием ПОКД считались показатели Z-оценки превышающие 1,96 σ .

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Statistica 7, MedCalc. Переменные, полученные при нейро-психологическом тестировании подвергнуты стандартизации. Обработка результатов проведена при помощи статистических методов: ранговая корреляция Спирмена, множественная регрессия, логистическая регрессия, ROC-анализ, сравнение частот бинарных качественных признаков в двух группах, множественный регрессионный анализ с анализом остатков, общий дискриминантный анализ с профилированием предикторов, сравнительный анализ выживаемости с расчетом критерия Гехана-Вилкоксона.

Результаты исследования

Экспериментальная часть. 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. Мозжечок, являясь «модулятором движений», играет важную роль в осуществлении рефлекторных реакций ствола мозга и высших отделов ЦНС, участвует в сенсорной интеграции, обучении двигательным навыкам, зрительном и слуховом различении, регуляции эмоций и восприятия боли. Показано, что повреждение мозжечка приводит к нарушению процессов обучения и памяти. Гиппокамп - центральная структура лимбической системы мозга, и его активное участие в процессах обучения и памяти доказано многочисленными исследованиями. На разных экспериментальных моделях (старение, гипоксия, ишемия, длительное введение кортикостерона) выявлена прямая взаимосвязь ухудшения когнитивных функций и повреждения пирамидных нейронов гиппокампа [Неговский В.А. и др., 1987].

У реанимированных крыс со стандартным наркозом (хлоралгидрат), во всех исследованных областях мозга развивалась гибель нейронов, о чем свидетельствовало снижение общей плотности нейрональных популяций. Результаты морфометрического анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

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

| Область исследования | Группы животных | | |
|----------------------|-----------------|---------------|---------------|
| | Контроль | Хлоралгидрат | Севофлуран |
| Мозжечок | 17,4±0,2 | 14,7±0,4*** | 16,0±0,4**& |
| CA1 гиппокампа | 280,7±7,7 | 199,4±15,5*** | 249,8±8,8**&& |
| CA4 гиппокампа | 209,7±5,0 | 171,7±6,0*** | 196,0±4,9*&&& |

*Примечание: *-p<0,05 **- p<0,025 ***- p<0,001 в сравнении с контролем & - p<0,05, && - p<0,025 &&& - p<0,01 в сравнении с хлоралгидратом*
Установлено, что у реанимированных животных со стандартным наркозом общая плотность популяции клеток Пуркинью в сравнении с контролем

(ложнооперированные животные) снижалась на 15,5%, общая плотность популяции пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа - на 29,0%, общая плотность популяции пирамидных нейронов поля СА4 гиппокампа - на 18,1%. Выявлено, что применение севофлурана позволило существенно уменьшить выраженность процесса гибели нейронов в постреанимационном периоде. Следует подчеркнуть, что у реанимированных животных наркотизированных севофлураном, общая плотность всех исследованных нейрональных популяций была достоверно больше, чем у крыс со стандартным наркозом хлоралгидратом на 8,8%, на 25,3% и на 14,2% в популяциях клеток Пуркинье мозжечка, пирамидных нейронов СА1 и СА4 гиппокампа, соответственно. Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о выраженной постреанимационной гибели нейронов в изученных областях головного мозга при стандартной анестезии (хлоралгидрат). Выбор хлоралгидрата основан на данных предыдущих исследований, доказавших отсутствие у него нейропротекторных и нейротоксических свойств, из-за чего он широко используется при экспериментальных исследованиях [Kirsch J. R. et al, 1996]. Предложенная нами методика анестетического прекондиционирования севофлураном в выбранной модели тотальной ишемии показала выраженный нейропротективный эффект во всех изученных областях головного мозга крыс. Особенно следует подчеркнуть, что не просто применение ингаляционной анестезии, а именно точное выполнение методических приемов, таких как ингаляционная индукция, кратковременное использование высоких (до 2,5 МАК) концентраций анестетика, позволяют добиться эффектов органопротекции. В этой связи необходимо отметить, что понимание необходимости выполнения этих несложных приемов основано на изучении результатов предыдущих экспериментальных исследований [Заржецкий Ю. В. И др., 2012; Лихванцев В.В. и др., 2012; Muntean D.M. et al, 2013]. Выявленная нами в настоящей работе способность севофлурана резко уменьшать постреанимационную гибель нейронов даже в высокочувствительных областях мозга свидетельствует об его нейропротективных свойствах. Существенно, что между состоянием нейрональных популяций и восстановлением функции мозга в постреанимационном периоде существует тесная взаимосвязь. Показано, что воздействия, приводящие к предупреждению и/или смягчению постреанимационных повреждений нейронов, сопровождаются ускорением неврологического восстановления и коррекцией нарушений поведения [Аврущенко М.Ш. и др., 2012; Аврущенко М.Ш. и др., 2006]. Ранее было установлено [Заржецкий Ю. В. И др., 2012], что применение севофлурана ускоряет неврологическое восстановление реанимированных животных и улучшает их общее состояние. Следовательно, можно заключить, что проведенные нами экспериментальные исследования свидетельствуют о положительном влиянии ингаляционной анестезии на основе севофлурана на структурно-функциональное состояние мозга в постреанимационном периоде.

Клиническая часть. При обобщении результатов нейропсихологического тестирования на различных этапах исследования из 55 больных с ЦВЗ в группе

ИИПА к 7 суткам послеоперационного периода когнитивная дисфункция была обнаружена у 7 больных (12,7%), в группе сравнения (ТВВА) при числе больных 48 у 33 больных (68,7%). Коэффициент ассоциации (ϕ) составил 0,76 и указывал на выраженную связь между видом анестезии и возникновением ПОКД в периоде исследования. Наблюдаемые различия достоверны при ($\chi^2=33,87$; $p<0,05$). На протяжении до 6 месяцев послеоперационного периода заболеваемость ПОКД в группах исследования значимо отличалась, так через 1 месяц число больных, страдающих ПОКД, в группе ТВВА уменьшилось до 33,3 %, через 3 месяца до 25,0 %, а в группе ИИПА аналогичные показатели снизились до 9,1 % и 4,1 % соответственно; различия в сравниваемых группах носили достоверный характер ($p<0,05$). Сравнительные данные анализа частоты ПОКД представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Показатели частоты наблюдения ПОКД на этапах исследования у больных с ЦВЗ в сравниваемых группах.

| Этап исследования | Показатели частоты события ПОКД | | | | | | χ^2 | p | ϕ |
|-------------------|---------------------------------|-------------|--------|------|-------------|--------|----------|--------|--------|
| | ТВВА | | | ИИПА | | | | | |
| | n | ПОКД (абс.) | ПОКД % | n | ПОКД (абс.) | ПОКД % | | | |
| 7 дней | 48 | 33 | 68,7 | 55 | 7 | 12,7 | 33,87 | < 0,05 | 0,76 |
| 30 дней | 48 | 16 | 33,3 | 55 | 5 | 9,1 | 9,28 | < 0,05 | 0,55 |
| 3 месяца | 44 | 11 | 25,0 | 49 | 2 | 4,1 | 8,44 | < 0,05 | 0,55 |
| 6 месяцев | 40 | 4 | 10,0 | 44 | 1 | 2,3 | 2,23 | > 0,05 | 0,4 |
| 1 год | 38 | 4 | 10,5 | 40 | 1 | 2,5 | 2,09 | > 0,05 | 0,4 |

Спустя полгода 4 больных (10,0 %) в группе ТВВА имели признаки ПОКД, а в группе ИИПА явления ПОКД количественно представлены у одного больного (2,3 %). Через 1 год абсолютные значения в группах оставались прежними, начиная с этапа исследования в 6 месяцев, достоверных различий между группами не наблюдалось.

Средние показатели тестирования в баллах по шкале МоСА-тест в дооперационном периоде составили:

- в группе ИИПА $21,1 \pm 1,6$;
- в группе ТВВА $21,5 \pm 1,5$;
- в группе контроля $21,0 \pm 1,5$

Сравнительный анализ не выявил значимых различий вышеуказанных показателей.

На дальнейших этапах показатели НП-тестирования претерпели значительные изменения (таблица 5).

Перенесенная операция, анестезия и эпизоды церебральной десатурации приводили к снижению данной оценки на 7 сутки в группе ИИПА на 5,9% (оценка составила $19,8 \pm 2,3$ балла), в группе ТВВА в этот же период времени такая разница составляла 24,6%, а среднее значение было равно $16,2 \pm 3,3$ балла. На всех последующих этапах наблюдалась постепенная нормализация показателей МОСА теста, однако в группе ИИПА это происходило гораздо

быстрее, чем в группе ТВВА. Так достоверные различия между средними показателями НП-тестирования в группе ИИПА по сравнению с контрольной группой исчезали к этапу 6 месяцев, а в группе ТВВА на том же этапе составляли 90,6 % (разница от исходного показателя 9,4%), достоверная разница обсуждаемых показателей в группе ТВВА в сравнении с группой контроля сохранялась и через 1 год после оперативного вмешательства. Стоит отметить, что межгрупповые статистически значимые различия средних показателей НП-тестирования наблюдались на этапах 7 дней, 1 месяц, 3 месяца, полгода и исчезали только при НП-тестировании через 1 год. (рисунок 2)

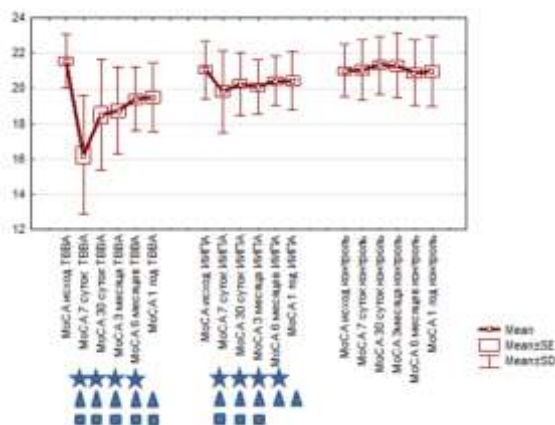


Рисунок 2. Сравнительные показатели НП-тестирования в исследуемых группах на различных этапах после операции.

Примечание: Знаком ★ отмечены достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые различия (ТВВА vs ИИПА) на тех же этапах исследования. Знаком ▲ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с исходными показателями в той же группе. Знаком ■ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с показателями контрольной группы на аналогичных этапах исследования.

Учитывая более точный характер стандартизованных показателей нейропсихологического тестирования (Z-оценок), проведено аналогичное поэтапное межгрупповое сравнение этих показателей. Результаты этого сравнения отличались от результатов нестандартизованного нейропсихологического теста и представлены в таблице 5. Так, средние показатели Z-оценки были достоверно выше в группе ТВВА по сравнению с группой ИИПА на этапах исследования 7 дней, 30 дней, 3 месяца и 6 месяцев, что указывало на более неблагоприятный результат у больных в этой группе анестезии. При этом эти показатели в группе ТВВА достоверно отличались от дооперационных показателей на протяжении всего периода исследования, а в группе ИИПА аналогичное сравнение имело статистически значимые различия на этапе 7 дней, 30 дней, 3 месяца.

Таблица 5.

Сравнительный анализ стандартизованных показателей НП-тестирования на этапах исследования в сравниваемых группах.

| Этап исследования \ Вид анестезии | ТВВА | | ИИПА | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | Средние показатели Z-оценок \pm SD | Сравнительные различия при $p < 0,05$ | Средние показатели Z-оценок \pm SD | Сравнительные различия при $p < 0,05$ |
| 7 дней | 2,80 \pm 1,95 | ★ ▲ ■ | 0,72 \pm 1,34 | ★ ▲ |
| 30 дней | 1,71 \pm 1,88 | ★ ▲ ■ | 0,65 \pm 1,08 | ★ ▲ ■ |
| 3 месяца | 1,38 \pm 1,35 | ★ ▲ ■ | 0,65 \pm 0,85 | ★ ▲ ■ |
| 6 месяцев | 0,79 \pm 0,95 | ★ ▲ ■ | 0,24 \pm 0,76 | ★ |
| 1 год | 0,74 \pm 0,99 | ▲ ■ | 0,27 \pm 0,84 | |

Примечание: Знаком ★ отмечены достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые различия (ТВВА vs ИИПА) на аналогичных этапах исследования. Знаком ▲ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с исходными стандартизованными показателями в той же группе. Знаком ■ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с стандартизованными показателями контрольной группы на аналогичных этапах исследования.

С целью определения связи периоперационных факторов с результатами НП-тестирования (Z-оценками) был проведен множественный регрессионный анализ, который показал, что независимыми предикторами формирования неблагоприятных нейропсихологических результатов, характеризующих послеоперационные когнитивные нарушения, являлись: степень дооперационных когнитивных нарушений, а также глубина и выраженность интраоперационной церебральной десатурации. Причем степень влияния кислородного статуса головного мозга на этапах исследования была более значительной в сравнении со степенью исходной когнитивной недостаточности. Так, в уравнении регрессии коэффициент для показателя

церебральной сатурации на 7-й, 30-й дни исследования и 3 месяца в группе ТВВА составил соответственно: -0,47; -0,52; -0,52 и по абсолютным величинам был выше, чем при оценке влияния МСИ на выраженность после операционных когнитивных расстройств на тех же этапах наблюдения: 0,29; 0,33; 0,68; 0,76, - соответственно этапам исследования 30 дней, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год, а на этапе исследования 7 дней достоверным образом не отличался от нуля. В группе больных с использованием ИИПА в уравнении регрессии коэффициент для показателя церебральной сатурации на протяжении всего времени исследования был низким (0 - 0.04) и достоверным образом не отличался от нуля, что свидетельствовало о защитном действии севофлурана на мозг в случаях снижения сатурации крови кислородом во время операции. Вместе с тем в уравнении регрессии отмечались значимые коэффициенты для показателя МСИ (0.41; 0.64; 0,65; 0,80; 0.84 через 7 дней, 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции соответственно). Эти результаты указывали на зависимость послеоперационных нейропсихологических нарушений от степени изменений когнитивных функций в дооперационном периоде.

Учитывая факт взаимосвязи показателей церебральной сатурации с послеоперационными результатами НП-тестирования, проведен корреляционный анализ между этими показателями, а также оценена вероятность возникновения ПОКД в ответ на изменения церебральной сатурации.

В группе ИИПА корреляционная связь отсутствовала, в группе ТВВА обнаружена умеренная корреляция на 7 сутки исследования ($r=-0,33$; $p<0,05$), к 30 сутки исследования отмечена умеренная сила корреляции ($r=-0,49$; $p<0,05$), на момент исследования 3 месяца умеренная сила корреляции сохранялась ($r=-0,51$; $p<0,05$). На последующих этапах исследования корреляционные связи между обсуждаемыми показателями в группе ТВВА отсутствовали.

С целью сравнительной оценки процесса обратного развития послеоперационных когнитивных расстройств нами построены таблицы времени выздоровления (имеется в виду обратное развитие когнитивных нарушений до дооперационного уровня), которые подвергнуты сравнению одним из методов анализа выживаемости, а именно, моделью расчета критерия Гехана-Вилкоксона, этот критерий в наших наблюдениях составил 2,2, при $p = 0,03$, что указывало на меньшую продолжительность сроков нейропсихологического восстановления в группе ИИПА. Графики кумулятивной функции заболеваемости ПОКД в сравниваемых группах представлены на рисунке 3.

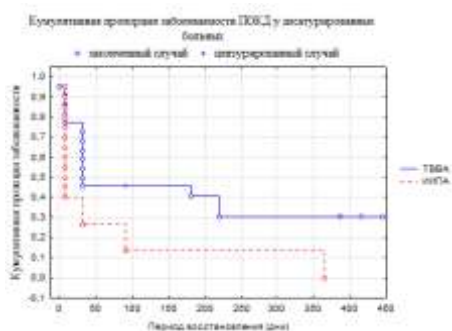


Рисунок 3. Анализ выживаемости Гехана-Вилкоксона с показателями продолжительности течения ПОКД в исследуемых группах.

Следует отметить, что медиана ожидаемого времени восстановления больных в группе ИИПА соответствует периоду 7 дней, а в группе ТВВА 30 дней.

Отличия в частоте развития ПОКД, также проявилось в оценке того, насколько велики шансы при выборе метода анестезии положительных, в данном случае возникновения ПОКД, и отрицательных исходов, в данном случае отсутствия ПОКД. (Таблица 6).

Таблица 6.

Показатели отношения шансов (ОШ) возникновения послеоперационных когнитивных нарушений в зависимости от вида анестезиологического пособия.

| Этап исследования | ОШ (ТВВА/ИИПА) | 95% ДИ |
|-------------------|----------------|--------------|
| 7 дней | 15,08 | 5,55 - 41,35 |
| 30 дней | 5 | 1,67 - 14,99 |
| 3 месяца | 7,83 | 1,63 - 37,69 |

Примечание: ДИ - доверительный 95% интервал

Из таблицы видно, что вероятность неблагоприятных нейропсихологических исходов у больных получивших ТВВА на основе пропофола при ДИ на этапе 7 дней, 30 дней, 3 месяца значительно превышают вероятность этих исходов в группе ИИПА.

Выбор метода анестезии не влиял на частоту развития эпизодов церебральной десатурации. В группе ИИПА (n=55) интраоперационная церебральная десатурация наблюдалась у 20 больных, а в группе ТВВА (n=48) у 22 больных; различия статистически незначимы.

Из 20 больных с церебральной десатурацией в группе ИИПА к 7 суткам послеоперационного периода когнитивная дисфункция была обнаружена у 3 больных (15%), в группе сравнения (ТВВА) при количестве больных 22 у 16 больных (72,7%) ($p < 0,05$). Коэффициент ассоциации (ϕ) составил 0,76 указывая на выраженную связь между видом анестезии и возникновением ПОКД в выбранном периоде исследования. Наблюдаемые различия достоверны при ($\chi^2=14,09$; $p=0,0002$). Через 1 месяц количество больных, страдающих ПОКД, уменьшилось до 40,9%, через 3 месяца - до 36,4%, а в группе ИИПА аналогичные показатели снизились до 10 % и 5,9% соответственно; различия в сравниваемых группах носили достоверный характер ($p < 0,05$). Через 6 месяцев

и 1 год после операции различий по частоте ПОКД между сравниваемыми группами не наблюдалось (таблица 7).

Таблица 7.

Показатели частоты наблюдения ПОКД на этапах исследования в сравниваемых группах у больных с эпизодами церебральной десатурации.

| Этапы исследования | ТВВА | | | ИИПА | | | χ^2 | p | ϕ |
|--------------------|------|------|------|------|------|-----|----------|-------|--------|
| | n | ПОКД | % | n | ПОКД | % | | | |
| 7 суток | 22 | 16 | 72,7 | 20 | 3 | 15 | 14,09 | <0,05 | 0,76 |
| 30 суток | 22 | 9 | 40,9 | 20 | 2 | 10 | 5,18 | <0,05 | 0,59 |
| 3 месяца | 21 | 8 | 36,4 | 17 | 1 | 5,9 | 5,39 | <0,05 | 0,61 |
| 6 месяцев | 17 | 3 | 17,6 | 15 | 1 | 6,7 | 0,88 | >0,05 | 0,41 |
| 1 год | 17 | 3 | 17,6 | 13 | - | - | 2,55 | >0,05 | 0,54 |

На временном отрезке до 6-ти месяцев снижение частоты обсуждаемого неврологического осложнения в группе больных ИИПА не только значимо различалось, но и определялось выраженной связью этого осложнения с методами примененного анестезиологического пособия, что выразилось в силе коэффициента ассоциации (ϕ) между частотами ПОКД в группах наблюдения (таблица 7).

Средние показатели тестирования в баллах по шкале МоСА-тест в баллах в дооперационном периоде в подгруппах больных с непреднамеренной церебральной десатурацией составили:

- в подгруппе ИИПА $21,3 \pm 1,6$,
- в подгруппе ТВВА $21,6 \pm 1,6$

При сравнительном анализе достоверных различий между средними показателями в подгруппах не выявлено, также как и при сравнении с аналогичными показателями в группе контроля, где средний показатель составил $21,0 \pm 1,5$ баллов.

На 7 сутки в подгруппе десатурированных больных ИИПА отмечалось достоверное снижение среднего показателя тестирования на 9,11%, в подгруппе ТВВА на том же этапе исследования такая разница составляла 29,02% ($p < 0,05$).

Оказалось, что нейропсихологическая оценка когнитивных способностей в подгруппе ТВВА была выше, чем в подгруппе ИИПА на 7 и 30 сутки после операции. Вместе с тем на этапах исследования от 3 месяцев до 1 года в подгруппе ТВВА, в отличие от подгруппы ИИПА, этот показатель оставался ниже уровня контрольной группы. На протяжении всего периода исследований когнитивный уровень в обеих группах не достигал исходного уровня (таблица 8).

Таблица 8.

Средние показатели НП-тестирования по МоСА-тест сравниваемых групп на этапах исследования у больных с эпизодами церебральной десатурации ($M \pm \sigma$).

| Вид анестезии | ТВВА | ИИПА |
|---------------|------|------|
| | | |

| Этап исследования | | |
|-------------------|------------------|------------------|
| 7 дней | 15,36±4,16 ★ ▲ ■ | 19,3±2,32 ★ ▲ ■ |
| 30 дней | 17,54±4,01 ★ ▲ ■ | 20,15±1,56 ★ ▲ ■ |
| 3 месяца | 18±3,11 ▲ ■ | 20±1,46 ▲ ■ |
| 6 месяцев | 19,18±2,32 ▲ ■ | 20,27±1,39 ▲ |
| 1 год | 19,18±3,37 ▲ ■ | 20,31±1,25 ▲ |

Примечание: Знаком ★ отмечены достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые различия (ТВВА vs ИИПА) на аналогичных этапах исследования

Знаком ▲ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с исходными показателями в той же группе

Знаком ■ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с показателями контрольной группы на аналогичных этапах исследования

С учетом возможных неточностей в анализе нестандартизированных данных, аналогично исследованию в полной группе, проведено поэтапное межгрупповое сравнение стандартизованных показателей нейропсихологического тестирования (Z-оценок). При анализе стандартизованных показателей средние показатели Z-оценки были достоверно выше в группе ТВВА на этапах исследования 7 дней, 30 дней, 3 месяца, что указывало на более неблагоприятный результат у больных в этой группе анестезии, при этом эти показатели в группе ТВВА достоверно отличались от дооперационных показателей на протяжении всего периода исследования, а в группе ИИПА аналогичное сравнение имело статистически значимые различия на этапе 7 дней, 30 дней, 3 месяца, также как и в полных группах сравнения. Сравнительный анализ в подгруппе ТВВА с исходными показателями, также как и в полной группе, имел отличия на всех этапах исследования, а вот аналогичный сравнительный анализ с исходными показателями у больных, перенесших непреднамеренную церебральную десатурацию, в подгруппе ИИПА указывал на достоверные отличия с исходными показателями подгруппы только на этапах: 7 дней, 30 дней, 3 месяца (таблица 9).

Таблица 9.

Средние показатели стандартизованных результатов НП-тестирования в сравниваемых группах на этапах исследования у больных с эпизодами церебральной десатурации.

| Этап исследования \ Вид анестезии | ТВВА | | ИИПА | |
|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Средние показатели Z-оценок ± SD | Групповые различия при $p < 0,05$ | Средние показатели Z-оценок ± SD | Групповые различия при $p < 0,05$ |
| Исходная оценка | -0,23±0,9 | | 0,14±0,96 | |

| | | | | |
|-----------|-----------|-------|-----------|-------|
| 7 дней | 3,31±2,42 | ★ ▲ ■ | 1,02±1,35 | ★ ▲ ■ |
| 30 дней | 2,29±2,43 | ★ ▲ ■ | 0,71±0,95 | ★ ▲ ■ |
| 3 месяца | 1,79±1,7 | ★ ▲ ■ | 0,69±0,8 | ★ ▲ ■ |
| 6 месяцев | 0,91±1,24 | ▲ | 0,33±0,74 | |
| 1 год | 0,9±1,21 | ▲ | 0,32±0,64 | |

Примечание: знаком ★ отмечены достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые различия (ТВВА vs ИИПА) на аналогичных этапах исследования. Знаком ▲ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия с исходными стандартизованными показателями в той же группе.

Знаком ■ отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия на соответствующем этапе исследования с стандартизованными показателями контрольной группы на аналогичных этапах исследования.

Таким образом, выраженность ПОКД, определяемая в баллах по шкале MoCA-тест, у больных с непреднамеренной церебральной десатурацией изменялась и зависела от выбора метода анестезии аналогично показателям полной группы наблюдения.

Исследуемые в настоящей работе группы исходно не различались по концентрации белка S100b ($0,12 \pm 0,02$ нг/мл у больных с ТВВА и $0,14 \pm 0,02$ в группе ИИПА).

В группе ТВВА через 24 часа после эпизода непреднамеренной церебральной десатурации содержание белка S100b в плазме крови в сравнении с исходными показателями резко возрастало (на 167%) и составило $0,32 \pm 0,13$ нг/мл ($p < 0,05$). В группе ИИПА в те же сроки у аналогичной группы больных содержание белка S100b в сравнении с исходными показателями увеличивалось только на 36% и составляло $0,19 \pm 0,03$ нг/мл. При этом концентрация белка S100b в группе ТВВА была на 131%, больше ($p < 0,05$), чем в группе ИИПА.

С целью определения связи периоперационных факторов: сатурация, церебральная сатурация, АД среднее (АД ср. min.), степень дооперационных когнитивных нарушений с изменениями концентрации белка S100b в послеоперационном периоде, был проведен множественный регрессионный анализ. Установлено, что у больных группы ТВВА независимыми предикторами формирования изменений концентрации белка S100b явились гипоксические факторы. У больных группы ИИПА проведенный регрессионный анализ не выявил влияния вышеперечисленных факторов на уровень белка S100b. В группе ТВВА наибольший вклад в формирование нейроповреждения оказывал кислородный статус головного мозга: коэффициент регрессии для показателя церебральной сатурации составил -0,81. Вклад в изменения концентрации белка S100b вносили также показатели периферической сатурации (коэффициент регрессии -0,23). Другие предикторы: уровень дооперационных когнитивных расстройств и показатели гемодинамики

(АД ср. min.), не оказали статистически значимого влияния на изменение концентрации белка S100b.

Учитывая роль церебральной десатурации в формировании нейропсихологических проявлений, исследована корреляционная связь показателей церебральной сатурации с уровнем маркера нейроповреждения - белком S100 b. При этом анализе выявлена обратная зависимость между этими показателями, так коэффициент корреляции (r) в группе ТВВА, составил -0,89 (p <0,05), а в группе ИИПА коэффициент корреляции достоверно не отличался от нуля и составил -0,36 (p>0,05), что прямо свидетельствует об антигипоксической нейропротекции в группе больных с анестезией севофлураном (рисунок 4).

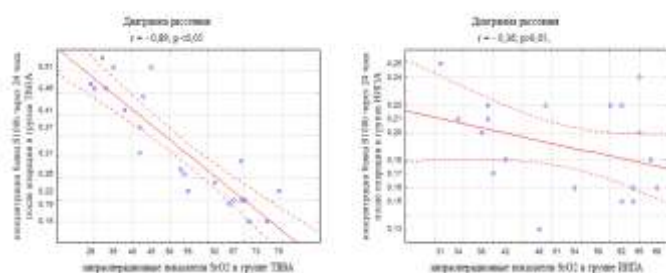


Рисунок 4. Графики корреляции уровня белка S 100 b с показателями церебральной сатурации через 24 часа у больных с эпизодами церебральной десатурации

Ранее было показано [Лихванцев В.В. и др., 2013; Шайбакова В.Л. и др. 2013], что белок S100b, маркер нейроповреждения, оказывается высоко чувствительным тестом, позволяющим прогнозировать развитие ПОД. Столь же эффективным для прогноза развития ПОКД оказалось исследование уровня белка S 100b в плазме крови больных в случае непреднамеренной церебральной десатурации.

Так, в группе ТВВА на 7 сутки наблюдалась достоверная корреляционная связь между уровнем белка S100b и степенью послеоперационных когнитивных нарушений на этапах исследования 7 дней, 30 дней и 3 месяца, так коэффициенты корреляции соответственно составили: 0,66; 0,71; 0,70 (p<0,05). В группе ИИПА подобная связи не наблюдалось.

Для изучения связи между уровнем этого маркера нейроповреждения и событием ПОКД результаты исследования были подвергнуты отдельному логистическому регрессионному анализу, в который вошли событие ПОКД, как зависимая бинарная переменная отклика (1 – наличие ПОКД, 0 – отсутствие ПОКД) и содержание белка S100b, как независимая непрерывная переменная.

Наивысшие показатели уровня согласованности модели регрессии χ^2 отмечаются на этапе 30 дней и 3 месяца для группы ТВВА, значения остатков указанной модели также подтвердили свое нормальное распределение, графики бинарных откликов в зависимости от уровня белка S100b на этих этапах исследования представлены на рисунке 5. Как и в случае с корреляционным

анализом группы ИИПА модели логистической регрессии оказались статистически не достоверны на всех этапах исследования.

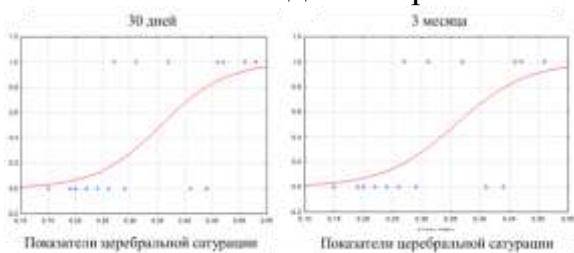
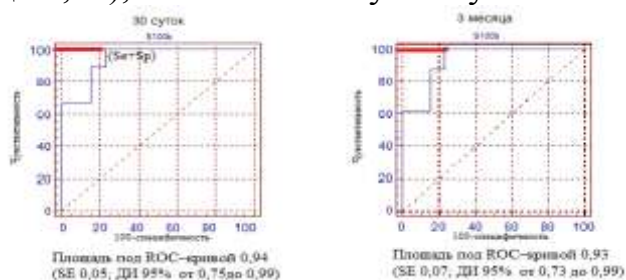


Рисунок 5. Графики логистической регрессии связи события ПОКД с показателями уровня белка S100b на этапе 30 суток и 3 месяца исследования у больных группы ТВВА с эпизодами церебральной десатурации. ($p < 0,05$).

В ходе проведения ROC-анализа на этапе исследования 30 суток и 3 месяца (рисунок 6) оптимальная точка отсечения выбрана по принципу максимальной суммарной чувствительности - Se и специфичности - Sp, т.е. $Se+Sp$, и оказалась равной в обоих случаях $S100b > 0,26$ нг/мл чувствительность равна 100 % (95% ДИ от 66,2 до 100), специфичность равна 76,9% (95% ДИ от 42,2 до 94,7), а во втором случае при тех же показателях чувствительности и специфичности 95% ДИ для чувствительности 62,9-100,0; 95% ДИ для специфичности 46,2- 94,7. Площадь под ROC-кривой как маркер прогностической эффективности в первом случае составила 0,94 (SE 0,05; ДИ 95% от 0,75 до 0,99), во втором случае (0,93, SE 0,07, 95% ДИ от 0,73 до 0,99), что в обоих случаях указывает на



отличную прогностическую ценность

Рисунок 6. ROC-кривые предсказания события ПОКД в зависимости от показателей уровня белка S100b в группе ТВВА у больных с эпизодами церебральной десатурации.

С целью предсказания вероятности влияния метода анестезии на формирование неблагоприятных нейропсихологических исходов обе группы наблюдения сведены в одну генеральную совокупность и подвергнуты общему дискриминантному анализу, в ходе которого наилучшими предикторами, имеющими наибольшее воздействие на формирование неблагоприятного нейропсихологического события на этапе 3 месяца, явились метод анестезии, как категориальный предиктор и показатели церебральной сатурации, имеющие непрерывный тип переменных, уровень значимости модели $p < 0,05$.

При анализе предсказанных значений отклика в диапазоне различных значений церебральной сатурации при том или ином виде анестезии установлено, что показателем церебральной сатурации, предсказывающий отклик, то есть событие ПОКД, с вероятностью 0,5 для ТВВА явился показатель 46%, а для ИИПА этот показатель был ниже на 7 пунктов и составил 39%. При сравнении

этих показателей в зависимости от профилирования вида анестезии и в том, и в другом случае, событие неблагоприятного нейропсихологического исхода с большей вероятностью соотносилось с ТВВА. При этом показатели желательности в сравниваемых профилях находились в диапазоне 0,37-0,5. Таким образом, низкие аналогичные показатели церебральной сатурации при условии ТВВА явились наилучшими предикторами ПОКД, чем при ИИПА. Аналогичным образом, вероятность события ПОКД при одних и тех же показателях сатурации головного мозга для наблюдений с применением ТВВА была выше, чем предсказанная вероятность при применении ИИПА. При этом наивысший показатель церебральной сатурации при Desirbty – 0,37 для ТВВА определен 59%, а при применении ИИПА 52%. Графически апостериорные вероятности, предсказанные в зависимости от кислородного статуса головного мозга и вида анестезиологической защиты представлены на рисунке 7. Эти сравнительные различия указывали на толерантность ИИПА к низким показателям кислородной недостаточности нервной ткани.

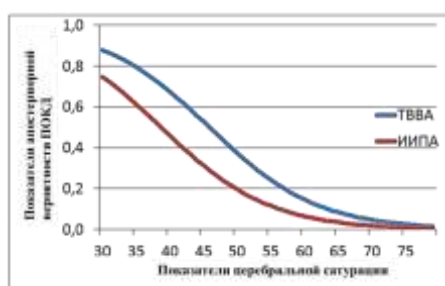


Рисунок 7. Предсказанная вероятность развития стойкой ПОКД в зависимости от показателей церебральной десатурации и от вида анестезиологического пособия

Эти сравнительные различия указывали на толерантность ИИПА к низким показателям кислородной недостаточности нервной ткани.

Выводы

1. Общая плотность нейрональных популяций у животных, наркотизированных севофлураном, достоверно выше, чем у животных, наркотизированных хлоралгидратом: в популяции клеток Пуркинью мозжечка на 8,8%, в популяции пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа на 25,3% , в популяции пирамидных нейронов поля СА4 гиппокампа на 14,2%.
2. У больных с цереброваскулярными заболеваниями при применении ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном в сравнении с больными с применением тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола послеоперационная когнитивная дисфункция встречается реже: на 7 сутки послеоперационного периода на 56 % ($p < 0,05$), через 30 суток - на 24,2% ($p < 0,05$), через 3 месяца реже - на 20,9% ($p < 0,05$).
3. Выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции при применении ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном в сравнении с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола

меньше: на 18,7 % ($p < 0,05$) через 7 дней после операции, на 10,2% ($p < 0,05$) через 30 дней, на 8,3% через 3 месяца ($p < 0,05$), и на 6,9% ($p < 0,05$) через полгода после операции.

4. У больных группы ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном в сравнении с больными с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола длительность ПОКД была меньше: у больных в группе ИИПА составила 7 дней, а в группе ТВВА 30 дней (критерий Гехана-Вилкоксона=2,2, $p < 0,05$).

5. Через 24 часа после события церебральной гипоксемии в группе больных с тотальной внутривенной анестезией концентрация белка S100b в крови оказалась на 131% больше, чем в группе с ингаляционной индукцией и поддержанием анестезии на основе севофлурана ($p < 0,05$).

6. У больных группы тотальной внутривенной анестезии, в отличие от больных группы ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном, повышение концентрации белка S 100b коррелировало с частотой и выраженностью послеоперационной когнитивной дисфункции через 30 дней и через 3 месяца после операции ($p < 0,05$).

7. У пожилых больных с цереброваскулярными заболеваниями рекомендуется использование ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана для профилактики нейрокогнитивных расстройств.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проводить измерение белка S100b в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции.

2. Во время операций у больных с цереброваскулярными заболеваниями необходимо проводить мониторинг церебральной сатурации с целью коррекции эпизодов церебральной десатурации и профилактики неблагоприятных нейропсихологических исходов.

3. Рекомендовано использовать метод ингаляционной индукции и поддержания анестезии севофлураном у больных при некардиохирургических оперативных вмешательствах с целью снижения выраженности неблагоприятных нейропсихологических исходов.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Лихванцев В. В., Ильин Ю. В., Шмелева Е. А., Данилов М. П., Скрипкин Ю. В., Гребенчиков О. А. Расстройства сознания после плановых операций у больных с цереброваскулярной недостаточностью. // Общая реаниматология. - 2015 г. - 1 : Т. 11. - стр. 39-52.
2. Лихванцев В. В., Ильин Ю. В., Шмелева Е. А., Данилов М. П., Скрипкин Ю. В., Гребенчиков О. А. Влияние выбора метода анестезии на возникновение и развитие расстройств сознания в послеоперационном периоде у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2014 г.. - 6 : Т. 11. - стр. 5-14.
3. Гребенчиков О. А., Аврущенко М. Ш., Борисов К. Ю., Ильин Ю. В., Лихванцев В.В. Нейропротективные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии // Клиническая патофизиология. - 2014 г.. - 2. - стр. 57-64.
4. Аврущенко М.Ш., Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Севофлуран уменьшает гибель нейронов в постреанимационном периоде после остановки системного кровообращения. Тезисы XIV съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Казань. 2014 г. - стр. 23-24. -
5. Ильин Ю. В., Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с дооперационными не дементными когнитивными расстройствами./XVI Всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях». – Москва.- 2014. - стр. 34.
6. Ильин Ю.В., Гребенчиков О.А., Шапкин М.А., Лихванцев В.В. Использование Монреальской шкалы когнитивной оценки в диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с исходными не дементными когнитивными расстройствами./Материалы XVI (выездной) сессии МНОАР. – Голицыно. – 2015 г.- стр. 33.
7. Ильин Ю.В. Гребенчиков О.А., Шапкин М.А., Лихванцев В.В. Связь послеоперационных когнитивных расстройств и поздних неблагоприятных нейро-психологических исходов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями./Материалы XVI (выездной) сессии МНОАР.-Голицыно. 2015 г. -стр. 33.
8. Ильин Ю.В. Гребенчиков О.А., Шапкин М.А., Лихванцев В.В. Моделирование стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции на основе показателей кислородного статуса головного мозга и вида анестезиологического пособия у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями./XVII Всероссийская конференция «Жизнеобеспечение при критических состояниях». – Москва.- 2015. - стр. 44.
9. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенчиков О.А., Ильин Ю.В., Шапошников Б.А., Мироненко А.В. Клиническая эффективность анестетической и опиоидной кардио- и нейропротекции./Сборник тезисов научно-практической конференции «Кардиопротекция - от эксперимента к клинической практике».- Санкт-Петербург. – 2013 г. - стр. 5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|-----------------|--|
| АД | артериальное давление |
| АД ср. | среднее артериальное давление |
| ИВЛ | искусственная вентиляция легких |
| ИИПА | ингаляционная индукция и поддержание анестезии |
| МАК | минимальная альвеолярная концентрация |
| НП-тест | нейропсихологический тест |
| НП-тестирование | нейропсихологическое тестирование |
| ПОД | послеоперационный делирий |
| ПОКД | Послеоперационная когнитивная дисфункция |
| ТВВА | тотальная внутривенная анестезия |
| ЦВЗ | цереброваскулярные заболевания. |
| ЦНС | центральная нервная система |
| BIS | биспектральный индекс активности головного мозга, отражает уровень состояния сознания больного |
| СА | область Аммонова рога гиппокампа (от лат. Ammonis cornu) |
| MCI | степень дооперационных когнитивных нарушений (от англ.: mild cognitive impairment) |
| MoCa-тест | Монреальская шкала оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment) |
| rS02 | церебральная сатурация, измерение регионарной оксигенации головного мозга не смешанного с сигналами от экстрацеребральных тканей (от англ. Regional cerebral oxygen) |
| SD | стандартное отклонение среднего значения переменной |
| SE | стандартная ошибка среднего значения переменной |
| SpO2 | сатурация кислорода, измерение оксигенации периферических тканей (от англ. Peripheral oxygen saturation) |
| ТОФ | мониторинг нервно-мышечного ответа на электростимуляцию |

