

# ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ИНДУКЦИЯ И ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ОСНОВЕ СЕВОФЛУРАНА ИЛИ ТОТАЛЬНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ АНЕСТЕЗИЯ НА ОСНОВЕ ПРОПОФОЛА И ФЕНТАНИЛА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

В. В. Лихванцев<sup>1</sup>, О. А. Гребенчиков<sup>1</sup>, Е. А. Шмелева<sup>2</sup>,  
Д. И. Левиков<sup>2</sup>, В. А. Сунгуров<sup>3</sup>, Ю. В. Скрипкин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва;

<sup>2</sup> МУЗ ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>3</sup> ФГКУ ГКВГ ФСБ РФ, Голицыно (МО);

<sup>4</sup> Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД РФ, Москва

## Inhalational Induction and Maintenance of Sevoflurane-Based Anesthesia or Total Intravenous Anesthesia Using Propofol and Fentanyl in Patients with Concomitant Dyscirculatory Encephalopathy

V. V. Likhvantsev<sup>1</sup>, O. A. Grebenchikov<sup>1</sup>, E. A. Shmeleva<sup>2</sup>,  
D. I. Levikov<sup>2</sup>, V. A. Sungurov<sup>3</sup>, Yu. V. Skripkin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup> S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>3</sup> Main Clinical Military Hospital, Federal Security Service of the Russian Federation, Golitsyno, Moscow Region;

<sup>4</sup> «Medincentr» Branch, Chief Administration for Service to Diplomatic Corps, Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow

**Цель исследования.** Улучшить результаты лечения больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями за счет снижения частоты развития послеоперационного делирия путем использования нейропротекторных свойств севофлурана. **Материалы и методы.** Исследование проведено у 82 больных с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. В сравнительном аспекте рассматривается эффективность и безопасность использования тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола и ингаляционной индукции и поддержания анестезии на основе севофлурана (ИИПА) при обеспечении некардиохирургических операций у пациентов с атеросклеротической и гипертонической энцефалопатией. Пациенты обеих групп подвержены эпизодам непреднамеренной церебральной десатурации ( $rSO_2$ ), однако, только в группе больных ТВА отмечена высокая степень корреляционной зависимости между снижением  $rSO_2$ , повышением в крови содержания маркера нейронального повреждения белка S100b и частотой развития послеоперационного делирия ( $r=0,7321$ ;  $p=0,0000001$ ), диагностируемого на основании комплексного клинического обследования и бальной оценки по шкале MMSE. В группе ИИПА отсутствует связь оценки по шкале MMSE с эпизодами церебральной десатурации ( $r=0,1609$ ;  $p=0,4860$ ), что расценивается, как проявление нейропротекторного эффекта, реализуемого в процессе анестетического преокондиционирования. Рекомендуется использование ингаляционной индукции и поддержания анестезии у пациентов с атеросклеротической и гипертонической энцефалопатией. **Ключевые слова:** церебральная десатурация; послеоперационный делирий; анестетическое преокондиционирование; нейропротекция, севофлуран.

**Objective:** to improve the results of treatment in patients with concomitant cerebrovascular diseases, by reducing the incidence of postoperative delirium due to neuroprotective properties of sevoflurane. **Subjects and methods.** Eighty-two patients with concomitant dyscirculatory encephalopathy were examined. The goals of the study included evaluating (a) efficiency and safety of total intravenous anesthesia (TIVA) using propofol versus inhalational induction and (b) maintenance of anesthesia (IIMA) using sevoflurane in patients with atherosclerotic and hypertensive encephalopathy undergoing noncardiac surgery. **Results.** The patients from both groups were susceptible to episodes of unintentional cerebral desaturation ( $rSO_2$ ); however, only the TIVA group showed a high correlation between a decrease in  $rSO_2$  and increases in the blood levels of S100beta protein, a marker of neuronal damage, and in the incidence of postoperative delirium ( $r=0.7321$ ;  $p=0.0000001$ ) diagnosed in accordance to comprehensive clinical examination and MMSE scores. The IIMA group lacked a relationship of MMSE scores to the episodes of cerebral desaturation ( $r=0.1609$ ;  $p=0.4860$ ), which is regarded as a manifestation of the neuroprotective effect resulted from anesthetic preconditioning. **Conclusion.** sevoflurane-based inhalational induction and main-

tenance of anesthesia in patients with atherosclerotic and hypertensive encephalopathy is preferable over intravenous anesthesia with propofol and fentanyl in patients with concomitant dysregulatory encephalopathy. **Key words:** cerebral desaturation, postoperative delirium, anesthetic preconditioning, neuroprotection, sevoflurane.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Лихванцев Валерий Владимирович (Likhvantsev V. V.)  
E-mail: lik0704@gmail.com

Растущая продолжительность жизни и увеличение количества пожилых больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы среди пациентов хирургических стационаров [1] вызвали необходимость выполнения весьма специфических мероприятий специалистами, работающими в т. н. «общей» анестезиологии. Одно из них — особо «бережное» отношение к сердцу и условиям его функционирования в периоперационном периоде [2, 3].

Актуальность и важность настоящей проблемы подтверждена, в том числе, и постоянно обновляющимися рекомендациями ASA и ESA [4, 5].

Как ни странно, 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». Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современной медицины, поскольку дают самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидизации. ЦВЗ разделяют на острые (инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения — транзиторные ишемические атаки), а также хронические формы (хроническая ишемия мозга — «дисциркуляторная энцефалопатия», сосудистая деменция) [6]. Такое разделение носит условный характер, так как инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии мозга, являясь определенной стадией развития цереброваскулярного заболевания. Отсутствие внятных рекомендаций по выбору метода анестезии представляется тем более непонятным, чем яснее становится связь предрасполагающих факторов, и, прежде всего, сосудистых расстройств и возраста, с частотой развития послеоперационных делирия (ПД) и когнитивных расстройств (ПОКД), а последних — с летальностью [7, 8].

Велик соблазн исследовать целесообразность использования в обсуждаемой ситуации преимуществ ИИПА на основе севофлурана, тем более, что безопасность данного метода последнее время не оспаривается и при нейрохирургических операциях [9].

Вместе с тем, данные о нейропротекторном эффекте севофлурана [10, 11] периодически перемежаются в литературе свидетельствами нейротоксического действия препарата [12]. Дополнительным основанием для исследования целесообразности использования севофлурана у обсуждаемой категории больных может стать феномен анестетического прекодиционирования [13, 14], т. к. гипоксия, особенно, церебральная гипок-

сия, является одним из несомненных факторов риска развития церебральных повреждений [15].

Соотношение нейропротекторных и нейротоксических свойств ингаляционных анестетиков достаточно подробно изучено [16] и обсуждено [17], в том числе, и авторами настоящей работы, а клиническая значимость данного явления все еще требует прецизионного исследования. Ключевым инструментом подобного рода исследования может быть изучение частоты развития послеоперационных когнитивных нарушений в связке с маркерами нейронального повреждения, что важно само по себе, а также как вероятный предиктор ранней летальности.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями за счет снижения частоты развития послеоперационного делирия путем использования нейропротекторных свойств севофлурана.

## Материал и методы

Исследование проведено у 82 больных с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией, оперированных в филиале «Мединцентр» в 2009–2012 гг. Все больные письменно подтвердили согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

1. Возраст от 50 до 92 лет.
2. Подтвержденные заключением невролога атеросклеротическая и гипертоническая энцефалопатии (МКБ10: I65–I69).
3. Умеренное снижение когнитивных функций: оценка по шкале MMSE от 18 до 24 баллов.

Критерии исключения:

1. Деменция. Оценка по шкале MMSE менее 14 баллов.
2. Перенесенный инсульт или инфаркт давностью менее 6 месяцев до дня настоящей операции.
3. Наличие онкологического заболевания.
4. Ограничения движений вследствие перенесенных заболеваний.

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

1. Группа 1 ( $n=39$ ): тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола и фентанила — вводный наркоз проводили последовательным введением пропофола и фентанила (табл. 1). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды). В данном случае BIS являлся производным от выбранной дозы в/в препаратов и составил в среднем по группе  $51 \pm 8$  отн. ед. Поддержание анестезии осуществляли теми же препаратами;

2. Группа 2 ( $n=43$ ): «ИИПА на основе севофлурана в импульсном режиме» — больным данной группы до начала инсuffляции севофлурана внутривенно вводили фентанил (1 мкг/кг). Далее продолжали введение в анестезию севофлураном, используя максимальную концентрацию препарата (8 об%) с первым вдохом, без предварительного заполнения дыхательного контура. Дважды, во время введения в анестезию и через 1,0–1,5 ч операции, повышали Etanesth до 1,7–2,0

Таблица 1

Дозы препаратов, используемых для индукции/поддержания анестезии в зависимости от избранного метода

Препарат	Дозы препарата в зависимости от метода анестезии	
	Севоран	ТВА на основе пропофола и фентанила
Севоран	0,9–1,2/1,2+0,3 МАК	
Пропофол		2,2 +0,9 мг*кг <sup>-1</sup> /3,7+1,1 мг*кг <sup>-1</sup> *час <sup>-1</sup>
фентанил	1 мкг*кг <sup>-1</sup> *час <sup>-1</sup>	4 мкг*кг/2,4+1,0 мг*кг <sup>-1</sup> *час <sup>-1</sup>
Нимбекс	0,05 мг*кг <sup>-1</sup> /0,04+0,01 мг*кг <sup>-1</sup> *час <sup>-1</sup>	0,15 мг* кг <sup>-1</sup> /час

Таблица 2

Антропометрические и демографические данные больных в исследуемых группах

	Значение показателей в группах	
	ТВА	ИИПА
Количество больных	39	43
Мужчин/женщин	17/22	22/21
Сопутствующая ИБС	63%	71%
Сопутствующая гипертоническая болезнь	88%	91%
Сопутствующая сердечная недостаточность III ст. По NYHA	54%	57%
Инфаркт миокарда в анамнезе, давностью свыше 6 месяцев до дня нынешней операции	42%	43%
Инсульт давностью более 6 месяцев до дня нынешней операции	49%	53%
Сопутствующее ХОБЛ	12%	16%
Сопутствующее ХНЗЛ	15%	11%
ASA I	—	—
ASA II	—	—
ASA III	17%	14%
ASA IV	83%	86%
ASA V	—	—

Примечание. ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИИПА — ингаляционная индукция и поддержание анестезии.

Таблица 3

Статистический анализ данных сравнения влияния методов анестезии на последствия общей и церебральной гипоксемии, гипотонии

	Гипотония 20% > 5min	SpO <sub>2</sub>	SrO <sub>2</sub>	dMMSE	dMoCA	dS100b 24	dS100b 48
Вид анестезии	0,02334	0,18549	0,04983	0,61147 <i>p</i> =0,0001	0,41957 <i>p</i> =0,001	-0,58499 <i>p</i> =0,001	-0,63210 <i>p</i> =0,0001
Гипотония 20% > 5min		0,01065	0,12036	0,03934	0,24844	-0,16652	-0,12104
SpO <sub>2</sub>			0,69132	0,62677 <i>p</i> =0,0001	0,53992 <i>p</i> =0,001	-0,58526 <i>p</i> =0,0001	-0,45819 <i>p</i> =0,001
SrO <sub>2</sub>				0,64005 <i>p</i> =0,0000	0,58820 <i>p</i> =0,0000	-0,67195 <i>p</i> =0,0000	-0,57248 <i>p</i> =0,0000
dMMSE					0,77656 <i>p</i> =0,0000	-0,88606 <i>p</i> =0,0000	-0,79472 <i>p</i> =0,00000001
dMoCA						-0,79199 <i>p</i> =0,00000001	-0,76009 <i>p</i> =0,00000001
dS100b 24							0,93600 <i>p</i> =0,0000

Примечание. Пояснения в тексте.

МАК и поддерживали на достигнутом уровне в течение 5–7 мин. При необходимости (снижение АД) эффективный уровень АД поддерживали инфузией норадреналина. Поддержание анестезии осуществляли на основе севофлурана и фентанила.

Дозы препаратов представлены в таблице 1.

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

Мониторинг безопасности соответствовал Гарвардскому стандарту [2], дополненному определением содержания севофлурана в свежей газово-наркотической смеси, в альвеолярном газе и конце выдоха.

Транскраниальную оксиметрию проводили прибором Fore – Sight (Casmед, USA).

Определение содержания белка S100b проводили иммуноферментным методом на аппарате ELECSYS 2010 (Roche Diagnostics). Пробы венозной крови брали до индукции в анестезию и далее через 24, 48 часов после окончания операции.

Антропометрические и демографические данные исследованных больных представлены в таблице 2.

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

Продолжительность операции составила в группе 1 — 75±33 мин; в группе 2 — 81±37 мин. После операции больных переводили в отделение реанимации на самостоятельном дыхании или в режиме ВИВЛ. Всем пациентам экстубация выполнена в сроки до 3 часов послеоперационного периода.

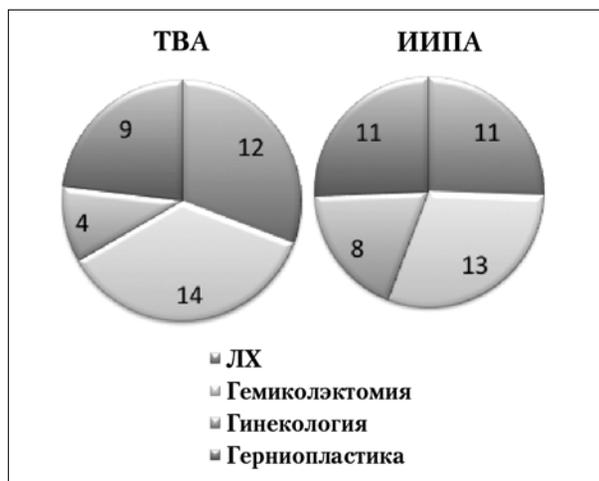


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от характера выполненных операций.

«Гинекология» — под этим названием объединены консервативная миомэктомия и ампутация матки, выполненные с помощью лапароскопической техники; «герниопластика» — небольшие послеоперационные вентральные грыжи, выполненные с применением сетчатого аллотрансплантата и лапароскопической техники.

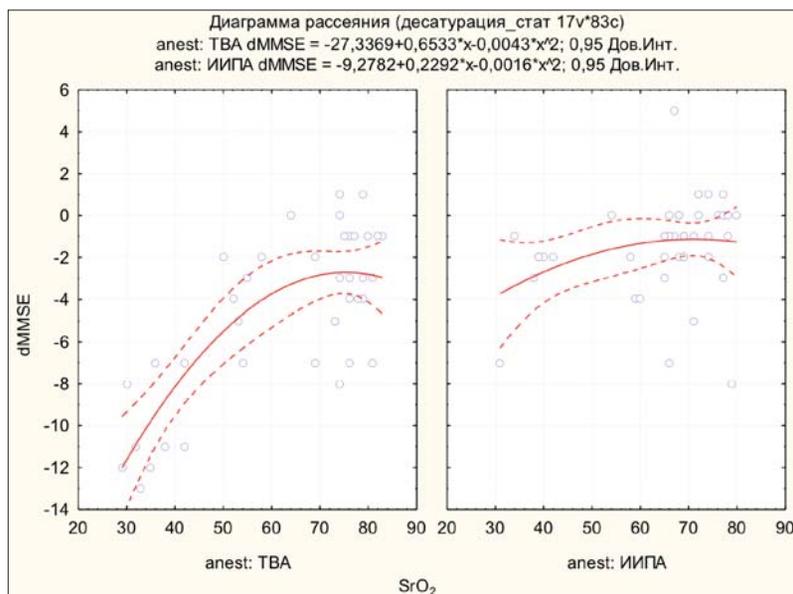


Рис. 2. Диаграмма рассеяния.

«Метод анестезии ТВА»  $SrO_2:dMMSE$ :  $r=0,7321$ ;  $p=0,0000001$ ;  $y=-14,7932588 + 0,159665621*x$ ; «метод анестезии ИИПА»  $SrO_2:dMMSE$ :  $r=0,2706$ ;  $p=0,0756$ ;  $y=-4,53399834 + 0,0474245159*x$ .

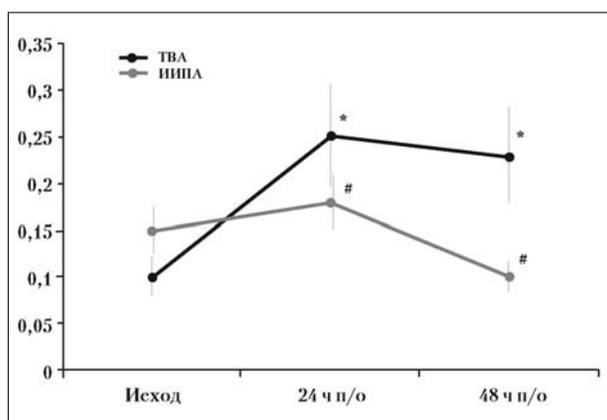


Рис. 3. Динамика содержания белка S100b в крови больных с эпизодами церебральной десатурации в исследуемых группах.

# — обозначены значимые отличия между группами ( $p<0,05$ ); \* — в группе по отношению к исход.

Послеоперационный делирий диагностировали на основании скринингового исследования с использованием шкалы MMSE [18] на вторые сутки п/о периода; ПОКД — шкалы MoCA на шестые сутки п/о.

Полученные данные обработаны методами параметрической и непараметрической статистики. Применялся критерий Манна-Уитни. Проводился корреляционный анализ взаимосвязи признаков по Спирмену.

## Результаты и обсуждение

Прежде всего был изменен на «—» знак баллов по шкале MMSE (dMMSE) и MoCA (dMoCA), т. е. чем меньше значение, тем хуже (значительное ухудшение) когнитивных функций, что соответствует вектору оценки по этим шкалам.

Корреляционный анализ методом множественной регрессии приведен в таблице 3.

Судя по коэффициентам корреляции, превышающим 0,25 (выделены белым шрифтом на черном фоне) видим, что независимые переменные «метод анестезии»,  $SrO_2$  и  $SrO_2$  имеют сильную корреляцию с зависимыми переменными dMMSE, dMoCA (изменение когнитивных функций — разница «п/о-исход») и dS100b24-48 (разница «п/о24-48-исход»). Судя по нашим наблюдениям, эпизоды интраоперационной гипотонии, если они не сопровождались гипоксией или снижением  $SrO_2$ , не оказывали заметного влияния на развития ПД или ПОКД.

Кроме того, имеется очень сильная корреляция (черным шрифтом на сером фоне) между dMMSE-dMoCA и dS100b24- dS100b48. Т. е. для сравнения групп можно пользоваться одним показателем из пары. А может

быть, даже и одним из четырех, судя по взаимным корреляциям (везде более 0,75), что мы и делали в дальнейшем в некоторых случаях.

Исходя из зависимостей с наиболее сильными коэффициентами анализ производим между группами методов анестезии по влиянию  $SrO_2$  на dMMSE и dS100b24- dS100b48.

Из данного рисунка отчетливо видно, что влияние снижения  $SrO_2$  на ухудшение когнитивных функций по dMMSE (исходя из предыдущего и по dMoCA) в группе ТВА ( $r=0,73$  — сильная корреляция) по сравнению с ИИПА ( $r=0,27$  — корреляция ниже средней) выражено значимо сильнее ( $p=0,0055$ ).

Белок S100b — это внутриклеточный, кальций-связывающий белок, содержащийся в основном в астроглии, его содержание в крови здорового человека минимально или отсутствует, а увеличение концентрации обсуждаемого вещества, при определенных оговорках, — свидетельствует о повреждении мозга [19].

В нашем исследовании (рис. 3.) содержание белка S100b в группе ИИПА оставалось на исходном уровне «не смотря на все происходящее» и через 24 и через 48 часов после окончания операции. В группе ТВА через 24 часа п/о содержание белка S100b увеличивалось в 2,5 раза ( $p<0,01$ ) и все еще оставалось на 138% выше и через 48 часов ( $p<0,01$ ).

В первом случае (24 часа п/о) разница по данному показателю между сравниваемыми группами составляла 32% ( $p<0,05$ ), а к концу исследования (48 часов) увеличивалась до 80% ( $p<0,01$ ).

В группе ТВА через 24 часа п/о была обнаружена весьма высокая зависимость между эпизодами десатурации и уровнем белка S100b. Влияние  $SrO_2$  на dS100b24 (снижение сатурации вызывает повышение

белка S100b через 24 ч) в группе ТВА ( $r=-0,93$  — сильная отрицательная корреляция) по сравнению с ИИПА ( $r=-0,65$  — отрицательная корреляция выше средней) выражено значимо сильнее ( $p=0,0002$ ). Та же картина наблюдается и через 48 часов п/о: влияние  $SrO_2$  на dS100b48 в группе ТВА ( $r=-0,87$  — сильная отрицательная корреляция) по сравнению с ИИПА ( $r=-0,33$  — отрицательная корреляция ниже средней) выражено значимо сильнее ( $p<0,0001$ ).

По кривым аппроксимации видно, что зависимости нелинейные. И, кроме того, выраженные линейные изменения происходят при значениях  $SrO_2$  ниже 70%. Поэтому для детального анализа были выделены подгруппы с десатурацией ( $SrO_2<70$ ) и без нее ( $SrO_2>70$ ) (рис. 4).

Только в группе ТВА с десатурацией ( $SrO_2<70$ ) снижение  $SrO_2$  значимо ( $p=0,0001$ ) коррелирует ( $r=0,7822$ ) с когнитивными расстройствами (dMMSE). Коэффициент детерминации  $r_2=0,6119$  показывает, что 61% изменений dMMSE обусловлены десатурацией, остальные 39% — иными, неисследованными причинами. При отсутствии десатурации когнитивные нарушения не выражены и незначимы.

Десатурация в группе ИИПА не вызывает выраженных когнитивных дисфункций ( $p=0,08$ ).

**Клиническое течение послеоперационного периода.** В интраоперационном периоде летальных исходов зарегистрировано не было ни в одной из групп. В первые 28 дней (как правило, до выписки из стационара) умерли 4 больных из группы ТВА: трое от острого инфаркта миокарда (ОИМ) и один от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). У трех из четырех больных был зарегистрирован ПД.

В группе ИИПА умерли двое больных от ОНМК и ОИМ. ПД был зарегистрирован у 1 больного.

В течение года после операции в группе ТВА умерли еще по одному больному от ОИМ и ОНМК. У обоих ранний послеоперационный период протекал с явлениями ПД.

В группе ИИПА от ОНМК умер еще 1 больной, у него также течение п/о периода было осложнено ПД.

Малое количество наблюдений позволяет говорить лишь о тенденции к уменьшению летальности, в том числе и от ОНМК, в группе больных с ИИПА (рис. 5). Вместе с тем, большинство больных, умерших в течение года после операции, в раннем послеоперационном периоде перенесли ПД и ПОКД (рис. 5).

Важно отметить и тот факт, что в течение года деменция развилась у 25,6% больных группы ТВА и только у 9,3% больных ИИПА (различия значимы при  $p<0,05$ ).

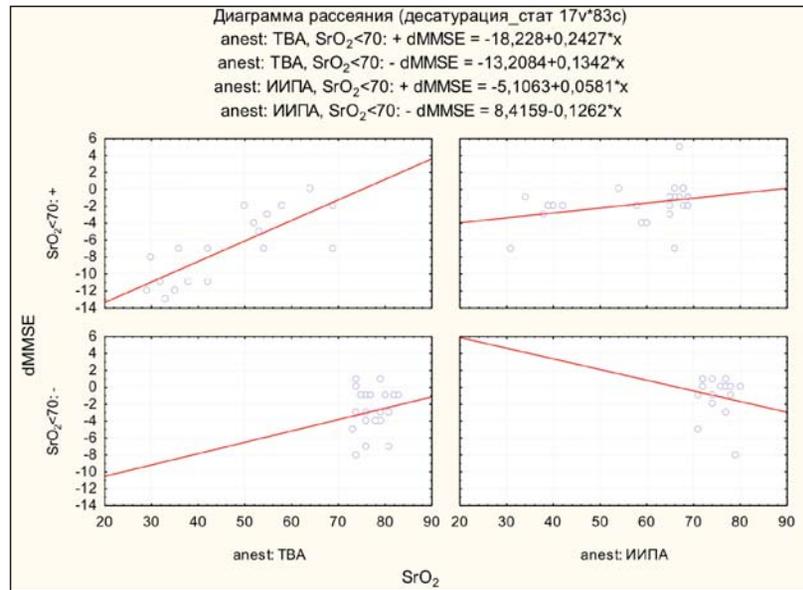


Рис. 4. Диаграмма рассеяния.

Примечание: anest: TBA,  $SrO_2<70$ : +  $SrO_2$ :dMMSE:  $r_2=0,6119$ ;  $r=0,7822$ ;  $p=0,0001$ ;  $y=-18,2280118 + 0,242692286*x$ ; anest: TBA,  $SrO_2<70$ : -  $SrO_2$ :dMMSE:  $r_2=0,0259$ ;  $r=0,1609$ ;  $p=0,4860$ ;  $y=-13,2083958 + 0,134182909*x$ ; anest: ИИПА,  $SrO_2<70$ : +  $SrO_2$ :dMMSE:  $r_2=0,1126$ ;  $r=0,3356$ ;  $p=0,0808$ ;  $y=-5,1062514 + 0,058124259*x$ ; anest: ИИПА,  $SrO_2<70$ : -  $SrO_2$ :dMMSE:  $r_2=0,0234$ ;  $r=-0,1530$ ;  $p=0,5716$ ;  $y=8,41588785 - 0,126168224*x$ .

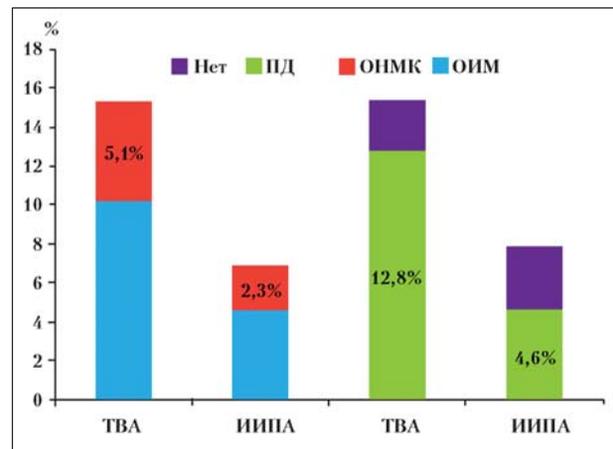


Рис. 5. Летальность в группе оперированных больных в зависимости от метода анестезии.

ПД — послеоперационный делирий; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИИПА — ингаляционная индукция и поддержание анестезии.

На основании проведенных исследований показано, что в группе ТВА до 61% ПД и ПОКД развивается в результате интраоперационных эпизодов церебральной десатурации. Выяснение причин снижения  $SrO_2$  в группе зрелых, пожилых и больных старческого возраста не входило в задачу настоящего исследования, но становится очевидно, что подобной причиной может быть не только интраоперационная гипотензия или эпизоды общей гипоксемии. По-видимому, имеют значение регуляция церебрального кровотока, локальные изменения

кровотока и потребление кислорода мозгом. Возможно имеют значения и иные факторы.

Вместе с тем доказано, что церебральная десатурация со снижением  $SrO_2$  ниже 70% приводит к развитию ПД на вторые сутки, который достаточно часто трансформируется в ПОКД к 6-м суткам послеоперационного периода. В этиологии ПД и ПОКД важную роль играет повреждение нейронов ЦНС, что подтверждается послеоперационной динамикой белка S100b.

ИИПА на основе севофлурана не влияет на количество и выраженность церебральной десатурации у пациентов с ЦВЗ. Вместе с тем, севофлуран эффективно предохраняет ЦНС от ишемии, что подтверждается отсутствием динамики белка S100b и гораздо меньшей частотой развития ПД и ПОКД. Важно отметить и тот факт, что в течение года деменция развилась у 25,6% больных группы ТВА и только у 9,3% больных ИИПА, что подтверждает протекторный эффект севофлурана.

Описанные изменения хорошо коррелируют с ранее полученными экспериментальными данными о наличии у севофлурана эффекта анестетического прекодиционирования [10, 20] и лучшей толерантностью головного мозга крыс к тотальной ишемии [21].

#### Литература

1. *McConachie I.* Anesthesia for the high-risk patient. 2 ed. University of West Ontario; 2009.
2. *Лихванцев В.В.* Практическое руководство по анестезиологии. М.: МИА; 2011.
3. *Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Левиков Д.И., Селиванов Д.Д., Мороз В.В., Лихванцев В.В.* Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (3): 59–62.
4. *Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13–e118.
5. *Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., De Hert S., Eeckhout E., Fowkes G., Gorenek B., Hemerici M.G., Jung B., Kelm M., Kjeldsen K.P., Kristensen S.D., Lopez-Sendon J., Pelosi P., Philippe F., Pierard L., Ponikowski P., Schmid J.P., Selleoold O.F., Sicari R., Van den Berghe G., Vermassen F., Hoeks S.E., Vanhorebeek I., Vahanian A., Auricchio A., Bax J.J., Cecconi C., Dean V., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hobbs R., Kearn P., McDonag T., McGregor K., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Simes P.A., Tendera M., Vardas P., Widimsky P., De Caterina R., Agewall S., Al Attar N., Andreotti F., Anker S.D., Baron-Esquivias G., Berkenboom G., Chapoutot L., Cifkova R., Faggiano P., Gibbs S., Hansen H.S., Iserin L., Israel C.W., Kornowski R., Eizagaechavarria N.M., Pepi M., Piepoli M., Priebe H.J., Scherer M., Stepinska J., Taggart D., Tubaro M.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA).* 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). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27 (2): 92–137.
6. *Яхно Н.Н., Дамулин И.В.* Дисциркуляторная энцефалопатия у пожилых. *РМЖ.* 1997; 5: 20.
7. *Inouye S.K.* Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (11): 1157–1165.
8. *Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., Angles E.M., Bremner L.A., Moss M.* Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 173–178.
9. *Лубнин А.Ю.* Практические проблемы современной нейроанестезиологии. *Вопросы нейрохирургии.* 2011; 75 (1): 47–56.

Таким образом, нейропротекторный эффект ИИПА на основе севофлурана связан с реализацией механизмов пре- и посткондиционирования.

Данным механизмом, по-видимому, объясняется и тенденция к снижению годовой летальности у больных с ЦВЗ, если операция им выполняется в условиях ИИПА на основе севофлурана.

Вероятно, развитие ПД и ПОКД является не только осложнением раннего послеоперационного периода, но и предиктором тяжелого течения периода восстановления с повышенной риском летального исхода.

#### Заключение

Ингаляционная индукция и поддержание анестезии на основе севофлурана с импульсным режимом подачи анестетика у больных с цереброваскулярными заболеваниями обладает нейропротекторным эффектом в результате реализации эффекта пре- и посткондиционирования. Снижается частота развития послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции, уменьшается количество больных с прогрессирующей деменцией.

Белок S100b является надежным предиктором ранних послеоперационных когнитивных нарушений.

10. *Sakai H., Sheng H., Yates R.B., Ishida K., Pearlstein R.D., Warner D.S.* Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology.* 2007; 106 (1): 92–99.
11. *Warner D.S.* Perioperative neuroprotection: are we asking the right questions? *Anesth. Analg.* 2004; 98 (3): 563–565.
12. *Xie Z., Culley D.J., Dong Y., Zhang G., Zhang B., Moir R.D., Frosch M.P., Crosby G., Tanzi R.E.* The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level *in vivo*. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (6): 618–627.
13. *Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л.* Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование (часть 2). *Общая реаниматология.* 2012; 8 (1) 61–67.
14. *Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Шапошников А.А., Скрипкин Ю.В., Борисов К.Ю.* Анестетическое прекодиционирование миокарда в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии.* 2011; 8 (6): 4–9.
15. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001.
16. *Zuo Z.* Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 10.
17. *Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Шмелева Е.А.* Анестезия у больных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями: нейропротекция и нейротоксичность ингаляционных анестетиков. *Вестн. итменс. гепануи.* 2012; 4: 51–57.
18. *Young J., Anderson D., Gager M.* DELIRIUM: diagnosis, prevention and management. National Clinical Guideline Centre at the Royal College of Physicians. London; 2010.
19. *Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А.* Диагностическая значимость белка S100 при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (6): 72–76.
20. *Kawaguchi M., Kimbro J.R., Drummond J.C., Cole D.J., Kelly P.J., Patel P.M.* Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology.* 2000; 92 (5): 1335–1342.
21. *Заржецкий Ю.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Шайбакова В.Л., Левиков Д.И., Лихванцев В.В.* Влияние севофлурана на функциональное восстановление животных, перенесших системную остановку кровообращения. *Общая реаниматология.* 2012; 8 (2): 15–19.

#### References

1. *McConachie I.* Anesthesia for the high-risk patient. 2 ed. University of West Ontario; 2009.
2. *Likhvansev V.V.* Prakticheskoe rukovodstvo po anesteziologii. [A practical guide to anesthesiology]. Moscow: MIA; 2011. [In Russ.]

3. Grebenchikov O.A., Murachev A.S., Levikov D.I., Selivanov D.D., Moroz V.V., Likhvantsev V.V. Ingalyatsionnaya induktsiya na osnove sevoflurana u pozhiykh bolnykh vysokogo riska v nekardialnoi khirurgii. [Sevoflurane-based inhalation induction in high-risk elderly patients during noncardiac surgery]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 59–62. [In Russ.]
4. Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A., Calkins H., Chaikof E.L., Fleischmann K.E., Freeman W.K., Froehlich J.B., Kasper E.K., Kersten J.R., Riegel B., Robb J.F. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (22): e13–e118.
5. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., De Hert S., Eekhout E., Fowkes G., Gorenek B., Hennerici M.G., Jung B., Kelm M., Kjeldsen K.P., Kristensen S.D., Lopez-Sendon J., Pelosi P., Philippe F., Pierard L., Ponikowski P., Schmid J.P., Sellevold O.F., Sicari R., Van den Berghe G., Vermassen F., Hoeks S.E., Vanhorebeek I., Vahanian A., Auricchio A., Bax J.J., Ceconi C., Dean V., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hobbs R., Kearn P., McDonagh T., McGregor K., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Vardas P., Widimsky P., De Caterina R., Agewall S., Al Attar N., Andreotti F., Anker S.D., Baron-Esquivias G., Berkenboom G., Chapoutot L., Cifkova R., Faggiano P., Gibbs S., Hansen H.S., Iserin L., Israel C.W., Kormowski R., Eizagahevarria N.M., Pepi M., Piepoli M., Priebe H.J., Scherer M., Stepinska J., Taggart D., Tubaro M.; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). 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). *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27 (2): 92–137.
6. Yakhno N.N., Damulin I.V. Distirkulyatornaya entsefalopatiya u pozhiykh. [Dyscirculatory encephalopathy]. *Russky Meditsinsky Zhurnal*. 1997; 5: 20. [In Russ.]
7. Inouye S.K. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (11): 1157–1165.
8. Robinson T.N., Raeburn C.D., Tran Z.V., Angles E.M., Brenner L.A., Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 173–178.
9. Lubnin A.Yu. Prakticheskie problemy sovremennoi neuroanesteziologii. [Practical problems of modern neuroanesthesiology]. *Voprosy Neurokhirurgii*. 2011; 75 (1): 47–56. [In Russ.]
10. Sakai H., Sheng H., Yates R.B., Ishida K., Pearlstein R.D., Warner D.S. Isoflurane provides long-term protection against focal cerebral ischemia in the rat. *Anesthesiology*. 2007; 106 (1): 92–99.
11. Warner D.S. Perioperative neuroprotection: are we asking the right questions? *Anesth. Analg.* 2004; 98 (3): 563–565.
12. Xie Z., Culley D.J., Dong Y., Zhang G., Zhang B., Moir R.D., Frosch M.P., Crosby G., Tanzi R.E. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level *in vivo*. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (6): 618–627.
13. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe prekonditsionirovanie (chast 2). [Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 2)]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1) 61–67. [In Russ.]
14. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A.A., Skripkin Yu.V., Borisov K.Yu. Anesteticheskoe prekonditsionirovanie miokarda v nekardialnoi khirurgii. [Anesthetic myocardial preconditioning in noncardiac surgery]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2011; 8 (6): 4–9. [In Russ.]
15. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnoy mozga. [Brain ischemia]. Moscow: Meditsina Publishers; 2001. [In Russ.]
16. Zuo Z. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? *Med. Gas. Res.* 2012; 2 (1): 10.
17. Likhvantsev V.V., Grebenchikov O.A., Shmeleva E.A. Anesteziya u bolnykh s soputstvuyushchimi tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami: neiroprotektsiya i neirotoksichnost ingalyatsionnykh anestetikov. [Anesthesia in patients with concomitant cerebrovascular diseases]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2012; 4: 51–57. [In Russ.]
18. Young J., Anderson D., Gager M. DELIRIUM: diagnosis, prevention and management. National Clinical Guideline Centre at the Royal College of Physicians. London; 2010.
19. Beloborodova N.V., Dmitrieva I.B., Chernevskaya E.A. Diagnosticheskaya znachimost belka S100 pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Diagnostic value of S100b protein in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 72–76. [In Russ.]
20. Kawaguchi M., Kimbro J.R., Drummond J.C., Cole D.J., Kelly P.J., Patel P.M. Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*. 2000; 92 (5): 1335–1342.
21. Zarzhetsky Yu.V., Borisov K.Yu., Grebenchikov O.A., Shaibakova V.L., Levikov D.I., Likhvantsev V.V. Vliyanie sevoflurana na funktsionalnoe vosstanovlenie zhivotnykh, perenessikh sistemnyuyu ostanovku krovoobrashcheniya. [Effect of sevoflurane on functional recovery in animals sustaining systemic circulatory arrest]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 15–19. [In Russ.]

Поступила 03.02.13