

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

В. В. Мороз, В. В. Лихванцев, О. А. Гребенчиков

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Current Trends in the Development of Anesthesiology

V. V. Moroz, V. V. Likhvantsev, O. A. Grebenchikov

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Анестезиологическое направление постоянно присутствовало в научных трудах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН. Сотрудники института изучали и совершенствовали общую и регионарную анестезию, способы интраоперационной защиты при амбулаторных хирургических вмешательствах. В 2010 г. для дальнейшего изучения вопросов и проблем анестезиологии была создана лаборатория критических состояний периоперационного периода. Основными научными направлениями лаборатории стали: исследование отрицательных эффектов ИВЛ во время общей анестезии и пути их преодоления; изучение механизмов гипоксического preconditionирования и попытка клинической реализации обнаруженного феномена. Обсуждаются достижения и перспективы развития избранных направлений. **Ключевые слова:** анестезиология, preconditioning.

The topic of anesthesia is constantly touched upon in the treatises of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences. The Institute's researchers have studied and perfected general and regional anesthesia, intraoperative protection modes during ambulatory surgical interventions. In 2010, a perioperative critical care laboratory was set up for further investigations of the issues and problems of anesthesiology. The laboratory's main scientific areas are to investigate the negative effects of mechanical ventilation during general anesthesia and ways of their overcome; to study the mechanisms of hypoxic preconditioning, and to attempt to put the discovered phenomenon into clinical practice. Progress and prospects in the selected areas are discussed. **Key words:** anesthesiology, preconditioning.

Наряду с углубленным изучением вопросов пост-реанимационной патологии и ведении раннего послеоперационного периода, НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, всегда уделял внимание проблеме оптимизации анестезиологического обеспечения различных оперативных вмешательств. Примером этого являются развернутые исследования сотрудников Новокузнецкого филиала НИИ ОР РАМН.

Так, в 1998 г. В. С. Соколовский защитил докторскую диссертацию на тему:

«Клиническая анестезиология-реанимация в условиях медицинского страхования» [1]. В исследовании обобщен опыт работы служб анестезиологии и реанимации ЛПУ в условиях бригадного подряда и обязательного и добровольного медицинского страхования. Обоснована целесообразность стандартизированного подхода к ценообразованию, экспертной оценке оказанной медицинской помощи, к учету объемов выполненных работ. Доказана и аргументирована финансовая эффективность расширения объемов оказываемой специализированной помощи и улучшения материально-технического оснащения отделений реанимации.

А. А. Митрохин [2] отдал дань модному увлечению регионарными методами обезболивания. Им проведена комплексная сравнительная оценка эффективности продленной эпидуральной и парентеральной анальгезии. Показано, что эпидуральная анальгезия методом дозированной инфузии бупивакаина является более эффективной в сравнении с анальгезией опиоидами. Эпидуральная анальгезия способствует более раннему восстановлению функций кишечника и сокращает срок пребывания пациента в отделении реанимации на 30%.

В том же направлении работает и А. А. Вышлов [3]; им показано, что комбинация эпидуральной анестезии анекаином с внутривенной анестезией кетаминном на фоне искусственной вентиляции легких обеспечивает достаточную нейровегетативную защиту при хирургическом лечении онкологической патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, что подтверждается отсутствием изменений в концентрации молочной кислоты. Тотальная внутривенная анестезия кетаминном в сочетании с фентанилом на фоне ИВЛ при таких вмешательствах не обеспечивает достаточной ноцицептивной блокады, что подтверждается достоверным повышением кортизола во время операции на 90%.

И, наконец, Д. Н. Чесноков [4] в своей кандидатской диссертации показал, что даларгин оказывает модулирующее влияние на параметры системной гемодинамики и обеспечивает безопасный уровень церебрального перфузионного давления, не оказывает прямого влияния

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

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

на внутричерепное давление у больных с опухолями головного мозга. Преимуществами разработанного варианта анестезии являются: уменьшение поддерживающих доз фентанила и сравнительно быстрое восстановление сознания и адекватного самостоятельного дыхания, сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде.

В 2010 году для дальнейшего углубления исследований в области интраоперационного управления жизненно-важными функциями и обезболивания Директор Института создает лабораторию критических состояний периоперационного периода, основными научными направлениями которой стали вопросы, собственно, анестезиологии.

Символично, что первой диссертационной работой, вышедшей из стен лаборатории стало докторское исследование Большедворова Романа Викторовича «Анестезиологическое обеспечение периоперационного периода в амбулаторной хирургии». С одной стороны, работа связывала основные звенья деятельности анестезиолога-реаниматолога: предоперационную подготовку, интраоперационное ведение и послеоперационное восстановление и реабилитацию. С другой, решала главные вопросы анестезиологического обеспечения актуальной и быстрорастущей отрасли медицины — амбулаторной хирургии: оптимизация методов анестезии, безопасное ускорение ведения послеоперационного периода и ранняя выписка больных, снижение себестоимости лечения. Работа была успешно защищена в Диссертационном совете НИИ ОР РАМН в 2010 г. [5].

Вышеизложенные принципы сохраняют свою актуальность и по сей день. Постепенно определились основные направления научных исследований лаборатории. Ими стали:

1. Исследование отрицательных эффектов ИВЛ во время общей анестезии и пути их преодоления и
2. Изучение механизмов ишемического preconditionирования и попытка клинической реализации обнаруженного феномена.

С самого начала характерным стилем работы лаборатории стал комплексный подход к решению поставленных задач: эксперимент и попытка вскрыть механизм изучаемого явления, найти возможные точки воздействия на изучаемый процесс — перенос данных эксперимента в клинику и разработка новых методов анестезии и периоперационной терапии.

На начальном этапе в лаборатории была усовершенствована концепция ингаляционной индукции и поддержания анестезии (ИИПА) [6]. Особое внимание было уделено ингаляционной индукции на основе севофлурана. При том, что переход на ингаляционную индукцию требует от анестезиолога определенной гибкости мышления (отказ от стереотипов) и короткого периода освоения. После этого, комбинированная индукция может стать стандартным методом индукции в анестезию. Относительным противопоказанием к ингаляционной индукции является переполненный желудок и ургентная ситуация. В этом случае следует выбрать быструю индукцию на основе пропофола.

Таким образом, мы убеждены, что ингаляционная (с последующим введением фентанила и мышечных релаксантов) индукция должна стать рутинной процедурой в плановой анестезиологии.

Показания для применения ингаляционной индукции без использования опиоидов и мышечных релаксантов:

- случаи предполагаемой трудной интубации;
- аллергия в анамнезе;
- последующее проведение поддержания анестезии с сохраненным спонтанным дыханием.

Особые показания для использования методики ИИПА выявлены у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в некардиальной хирургии [7]. Более стабильные показания центральной и периферической гемодинамики во время вводной анестезии и меньший расход кардиотонических средств в течение всей операции создает более благоприятные условия для работы и такскомпрометированного миокарда.

В результате изучения влияния севофлурана на систему газообмена [8] было установлено, что МАК угнетения дыхания препарата (3,7 об%) превышает средний уровень, необходимый для проведения адекватной анестезии (2,8 об%), что позволяло надеяться на возможность проведения некоторых и, даже, продолжительных операций в условиях сохраненного спонтанного дыхания. Подтверждение данного положения можно найти в последующих работах [9, 10], где частота сохраненного дыхания при лапароскопических операциях составила до 81%, а при операциях на сосудах нижних конечностях — до 86%. Это позволило, как минимум, улучшить процессы газообмена в легких, уменьшая количество невентилируемых, и неперфузируемых альвеол (рис. 1).

Спонтанное дыхание в течение общей анестезии меньше угнетало и показатели сердечного выброса. На этих основаниях нами был сделан вывод, что при прове-

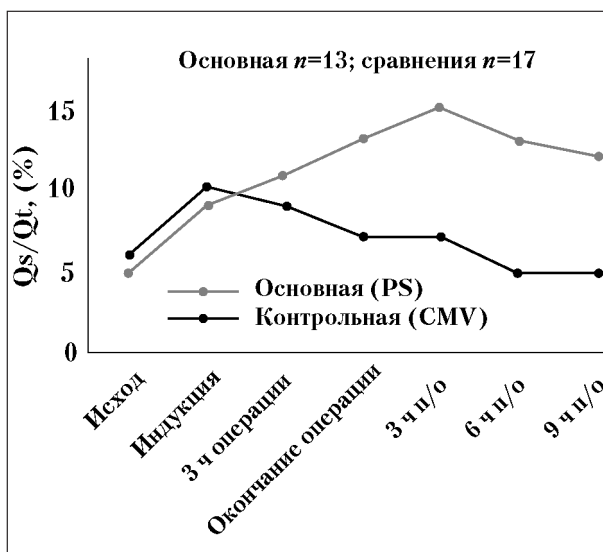


Рис. 1. Влияние спонтанного дыхания (с и без поддержки давлением) на количество невентилируемых альвеол (показатель Q_s/Q_t).

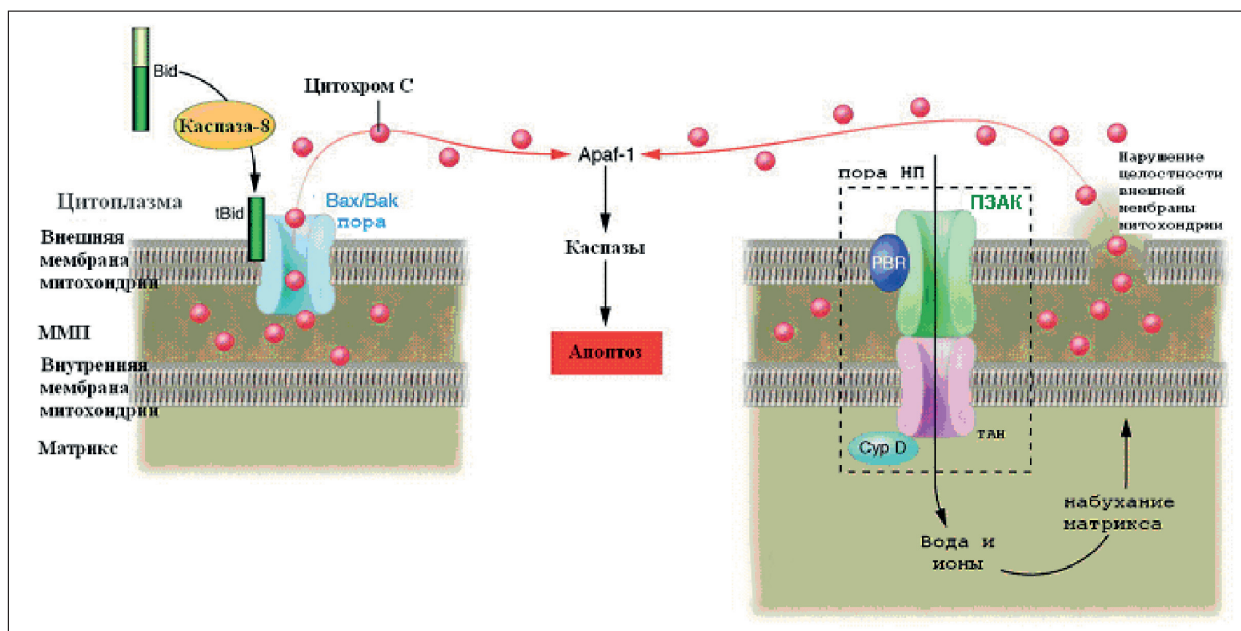


Рис. 2. Роль неспецифической митохондриальной поры в реализации защитного эффекта preconditioning

дении общей анестезии, самостоятельное дыхание должно быть сохранено в тех случаях, когда это позволяет состояние пациента и отсутствуют хирургические показания к тотальной миоплегии.

Определенной альтернативой общей анестезии с ИВЛ может стать регионарная анестезия. Доктором М. С. Синициным [11] была выполнена оригинальная работа по повышению качества чрезкожной блокады плечевого сплетения путем ультразвуковой визуализации. Доктор М. М. Рябчиков в 2011 г закончил исследование, результатом которого явилось утверждение, что и интраплевральная аналгезия не утратила значение для послеоперационного обезболивания и в наши дни [12].

Данные литературы натолкнули нас на мысль, что процессы фармакологического и анестетического preconditioning позволят существенно снизить риск общей анестезии и улучшить показатели хирургического лечения в целом [13, 14].

В эксперименте была показана эксклюзивная роль неспецифической митохондриальной поры в реализации защитного эффекта preconditioning (рис. 2). Ключевым ферментом, регулирующим проницаемость поры, является гликоген-синтетаза киназа 3 бета [ГСК-3Б]. Фосфорилированная форма фермента ингибирует процессы транслокации апоптотических факторов из митохондрий в цитоплазму клеток и, таким образом, защищает последнюю от гипоксии/реперфузии. В той или иной степени на активность ГСК-3Б влияют севофлуран, ионы лития и даларгин. Севофлуран и даларгин опосредованно влияют на содержание фосфорилированной формы ГСК, тогда как ионы лития обладают прямым воздействием.

В эксперименте на модели тотальной ишемии крыс было показано защитное действие севофлурана и, в меньшей степени, даларгина. Наиболее выраженным был прямой эффект ионов лития. Анестезия севофлу-

раном ускоряет неврологическое восстановление и улучшает общее состояние крыс по сравнению с животными, анестезию которым проводили с использованием хлоралгидрата. Вместе с тем, оба вида анестезии не устраняют развитие повышенного уровня фобического состояния, наблюдаемого у крыс в постреанимационном периоде. Эксперименты убедили нас, в универсальности механизмов preconditioning и эффективности тестируемых веществ.

Preconditioning севофлураном увеличивало содержание фосфорилированной формы ГСК-3Б на 120%, даларгина на 60%, при неизменном количестве общей ГСК-3Б. Севофлуран, и, в меньшей степени, даларгин, предупреждали вызванные ишемией/реперфузией изменения в количестве неактивной формы ГСК-3Б. Полученные данные утвердили нас во мнении, что ведущим механизмом фармакологического preconditioning является регуляция проницаемости неспецифической митохондриальной поры.

В настоящее время наличие феномена фармакологического preconditioning сомнений не вызывает, спор ведется вокруг клинической значимости явления [15]. С начальных этапов изучение анестетического preconditioning в клинике проводили в отношении миокарда при операциях, выполняемых в условиях искусственного кровообращения. Оно и понятно, ведь для реализации искомого явления необходима регулярно воспроизводимая ишемия, которая возникает именно во время выполнения основного этапа операции.

Однако, мы предположили, что клинически значимые последствия могут иметь место и при некардиохирургических операциях у больных с высоким риском развития кардиальных осложнений, интраоперационная ишемия миокарда у которых возникает в 75% и более процентов случаев. Действительно, было показано, что грамотное применение методики ИИПА, исключение

препаратов, предотвращающих или отменяющих эффект прекодиционирования, уменьшает количество инфарктов миокарда и инсультов в раннем послеоперационном периоде у выбранной категории больных, снижает риск повторных проявлений тяжелой сердечной недостаточности [16]. Уменьшается и годовая летальность.

Полученные результаты заставляют, хотя и весьма осторожно, высказать предположение о предпочтительном использовании методики ИИПА у пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений в некардиальной хирургии [17, 18].

Проблема ишемического прекодиционирования представляется нам чрезвычайно важной, т. к. в первом приближении представляется, что использование препаратов для фармакологического прекодиционирования позволяет уменьшить риски развития инфарктов миокарда и инсультов и снизить тяжесть соответствующих повреждений. Эти заболевания — тяжелые и опас-

ные сами по себе, являются, к тому же, основной причиной периоперационной летальности.

Данные, полученные в эксперименте, свидетельствуют, что для защиты от ишемии/реперфузии наиболее активен литий. К сожалению, наши возможности не позволяют перевести исследование в фазу клинических испытаний. Тем не менее, мы убеждены в нашей правоте и желаем успеха тем, у кого хватит возможности и терпения, преодолев непосильные для нас формальности, приступить к клиническому исследованию препарата.

Педагогическая деятельность сотрудников лаборатории позволила за истекшие два года выпустить учебник и монографию по нашей специальности: «Практическое руководство по анестезиологии» под ред. проф. В. В. Лихванцева [6] и «Избранные вопросы анестезии и интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы» [19]. В. В. Лихванцев является соавтором национального руководства по анестезиологии (2011) [20].

Литература

1. Соколовский В. С. Клиническая анестезиология-реанимация в условиях медицинского страхования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 37.
2. Митрохин А. А. Оптимизация послеоперационной анальгезии при операциях на органах брюшной полости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 23.
3. Вышков А. А. Оптимизация комбинированного анестезиологического обеспечения у онкологических больных при операциях на органах брюшной полости и забрюшинного пространства: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 21.
4. Чесноков Д. Н. Использование даларгина для защиты головного мозга при интракраниальных вмешательствах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002. 27.
5. Большедворов Р. В. Анестезиологическое обеспечение периоперационного периода в амбулаторной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 46.
6. Лихванцев В. В. Практическое руководство по анестезиологии. М.: МИА; 2011.
7. Гребенчиков О. А., Мурачев А. С., Левиков Д. И., Селиванов Д. Д., Лихванцев В. В. Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 59–62.
8. Лихванцев В. В., Козлова Е. М., Федоров С. А., Мироненко А. В., Селиванов Д. Д. Минимальная альвеолярная концентрация угнетения дыхания для севофлурана. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 56–59.
9. Мороз В. В., Лихванцев В. В., Федоров С. А., Кичин В. В., Мироненко А. В., Гребенчиков О. А. Общая анестезия с сохраненным спонтанным дыханием через интубационную трубку. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (4): 43–49.
10. Селиванов Д. Д., Федоров С. А., Габитов М. В., Мурачев А. С., Козлова Е. М., Лихванцев В. В. Гемодинамика и кислородтранспортная функция крови в условиях сочетанной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 25–29.
11. Сипицын М. С. Блокада плечевого сплетения под контролем ультразвукового исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 20.
12. Рябчиков М. М. Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 19.
13. Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L. K., Pasch T., Spahn D. R., Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (2): 159–165.
14. De Hert S. G., Longrois D., Yang H., Fleisher L. A. Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2008; 59 (1): 19–25.
15. Лихванцев В. В., Мороз В. В., Гребенчиков О. А., Горюховатский 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): 61–66.
16. Лихванцев В. В., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А., Борисов К. Ю., Шайбакова В. Л., Габитов М. В. Анестетическое прекодициониро-

вание миокарда в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (6): 4–9.

17. Лихванцев В. В., Мурачев А. С., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А., Козлова Е. М., Борисов К. Б. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии у пожилых пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка. *Медицина крит. состояний*. 2011; 3–4: 3–9.
18. Лихванцев В. В., Тимошин С. С., Гребенчиков О. А., Шапошников А. Ю., Габитов М. В., Борисов К. Б. Клиническое значение анестетического прекодиционирования у пациентов «высокого» риска в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 9 (3): 2–6.
19. Кичин В. В., Лихванцев В. В., Большедворов Р. В., Рябов С. В., Суныров В. А. Избранные вопросы анестезии и интенсивной терапии тяжелой сочетанной травмы. М.: Граница; 2010: 308.
20. Евдокимов Е. А., Лихванцев В. В. Ошибки, опасности, осложнения общей анестезии. В кн.: Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 521–559.

References

1. Sokolovsky V.S. Clinical anesthesiology-resuscitation under health insurance: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Novosibirsk, 1998. 37. [In Russ.].
2. Mitrokhin A.A. Optimization of postoperative analgesia during abdominal surgery: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2001. 23. [In Russ.].
3. Vyshkov A.A. Optimization of combined anesthesiological maintenance in cancer patients during operations on abdominal and retroperitoneal organs: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Novosibirsk, 2004. [In Russ.].
4. Chesnokov D.N. Use of dalargin to protect the brain during intracranial interventions: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Novosibirsk, 2002. 27. [In Russ.].
5. Bolshedvorov R.V. Perioperative anesthesiological maintenance in ambulatory surgery: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 46. [In Russ.].
6. Likhvantsev V.V. A practical guide for anesthesiology. Moscow: MIA; 2011. [In Russ.].
7. Grebenchikov O.A., Murachev A.S., Levikov D.I., Selivanov D.D., Likhvantsev V.V. Sevoflurane-based inhalation induction in high-risk elderly patients during noncardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 59–62. [In Russ.].
8. Likhvantsev V.V., Kozlova E.M., Fedorov S.A., Mironenko A.V., Selivanov D.D. The minimal alveolar concentration of sevoflurane for respiratory depression. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 56–59. [In Russ.].
9. Moroz V.V., Likhvantsev V.V., Fedorov S.A., Kichin V.V., Mironenko A.V., Grebennikov O.A. General anesthesia with preserved spontaneous breathing through an intubation tube. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (4): 43–49. [In Russ.].
10. Selivanov D.D., Fedorov S.A., Gabitov M.V., Murachev A.S., Kozlova E.M., Likhvantsev V.V. Hemodynamics and blood oxygen-transport function under mixed anesthesia with preserved spontaneous breathing. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 25–29. [In Russ.].

11. *Sinitin M.S.* Brachial plexus block under ultrasound guidance: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2011. 20. [In Russ.].
12. *Ryabchikov M.M.* Comparative characteristics of different modes of postoperative analgesia in cancer patients: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2012. 19. [In Russ.].
13. *Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M.* Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (2): 159–165.
14. *De Hert S.G., Longrois D., Yang H., Fleisher L.A.* Does the use of a volatile anesthetic regimen attenuate the incidence of cardiac events after vascular surgery? *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2008; 59 (1): 19–25.
15. *Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L.* Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 2). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (1): 61–66. [In Russ.].
16. *Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Borisov K. Yu., Shaybakova V.L., Gabitov M. V.* Anesthetic myocardial preconditioning in noncardiac surgery. *Vestn. Anesteziologii i Reanimatologii.* 2011; 8 (6): 4–9. [In Russ.].
17. *Likhvantsev V.V., Murachev A.S., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Kozlova E.M., Borisov K. B.* Inhalation induction and anesthesia maintenance in elderly patients with low left ventricular ejection fraction. *Meditsina Krit. Sostoyaniy.* 2011; 3–4: 3–9. [In Russ.].
18. *Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Shaposhnikov A. Yu., Gabitov M.V., Borisov K.B.* Clinical value of anesthetic preconditioning in high-risk patients in noncardiac surgery. *Vestn. Anesteziologii i Reanimatologii.* 2012; 9 (3): 2–6. [In Russ.].
19. *Kichin V.V., Likhvantsev V.V., Bolshedvorov R.V., Ryabov S. V., Sungurov V.A.* Selected issues of anesthesia and intensive therapy for severe concomitant injury. Moscow: Granitsa; 2010. 308. [In Russ.].
20. *Evdokimov E.A., Likhvantsev V.V.* The errors, hazards, and complications of general anesthesia. — In: *Anesthesiology. National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 521–559. [In Russ.].

Поступила 02.05.12

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- *Общая реаниматология.*