

На правах рукописи

Алиев Владимир Анатольевич

**Влияние галогенсодержащих анестетиков на развитие когнитивной
дисфункции у пожилых больных после операций каротидной
эндартерэктомии**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Яворовский Андрей Георгиевич

Официальные оппоненты:

Овезов Алексей Мурадович – доктор медицинский наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», отделение анестезиологии, заведующий отделением; факультет усовершенствования врачей, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой; главный научный сотрудник

Кричевский Лев Анатольевич – доктор медицинский наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, 2 отделение анестезиологии и реанимации, заведующий отделением

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

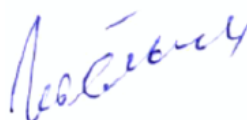
Защита состоится «22» ноября 2021 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.10 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук., профессор

 **Тельпухов Владимир Иванович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Каротидная эндартерэктомия является основным оперативным вмешательством для предупреждения развития инсультов у пожилых пациентов, страдающих атеросклерозом сонных артерий, однако, данное оперативное вмешательство может явиться причиной развития когнитивных нарушений в периоперационном периоде [M. Jovic et al., 2015]. Послеоперационная когнитивная дисфункция является особой медико-социальной проблемой, которая проявляется снижением памяти, внимания, мыслительных процессов и других интеллектуальных функций. Это утяжеляет течение раннего послеоперационного периода, а в более отдаленном сроке ухудшает качество жизни больных ввиду их профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации [C. Eintrei et al., 1985; L.P. Girard et al., 2009].

По данным исследований, более 50% пациентов перенесших оперативное вмешательство на сонных артериях в отсроченном периоде имеют нарушения когнитивной функции различной степени тяжести [Bo M. et al., 2006]

Еще более усугубляет ситуацию, возникновение делирия. Так среди пациентов с острыми нарушениями психики (делирий) когнитивные нарушения на момент выписки из стационара встречались в 9 раз чаще, чем у больных без острых нарушений психики [Ely E.W., Shintani A., Trumen B. et al. (2004)]. Следует подчеркнуть, что среди пациентов у которых во время госпитализации отмечались эти нарушения, впоследствии чаще развивалась деменция [J.C. Jackson et al., 2015].].

Одним из патогенетических механизмов приводящих к неврологическим и когнитивным нарушениям при операциях на сонных артериях является ишемия головного мозга возникающая в той или иной степени во время выполнения основного этапа каротидной эндартерэктомии (пережатие сонной артерии). В этой связи важным вопросом является поиск эффективных и безопасных интраоперационных методов минимизирующих последствия временного пережатия сонной артерии.

Одним из способов повышения толерантности головного мозга к ишемии, во время оперативного вмешательства по поводу патологий сонных артерий, может быть использование феномена прекондиционирования. Под данным феноменом понимают метаболическую адаптацию организма или отдельных его органов (в данном случае головного мозга) к предстоящему гипоксическому воздействию. [18] Эти адаптивные изменения выполняют защитную функцию во время последующих ишемических эпизодов.

Большой вклад в изучение этого вопроса внесли Bilotta F. et al. (2007), которые исследовали влияние различных видов внутривенной и ингаляционной анестезии на функциональное состояние мозга. В этом же направлении работали [В.В.Лихванцев и соавт., 2012; В.Н. Ломиворотов и соавт., 2010; F. Sedlic et al., 2009; R.S. Payne et al., 2005; B.A. Cason et al., 1997], которые в своих экспериментальных и клинических исследованиях показали нейропротективные свойства ряд фармакологических препаратов, особенно галогенсодержащих анестетиков. Moller, J.T. et al. (1998) доказали связь развития когнитивной дисфункции и длительности анестезии.

Несмотря на большое внимание исследователей к проблеме когнитивной дисфункции после операции каротидной эндартерэктомии [A.H. Alserr, H. Elwan, 2019; C.Ballard, et al., 2012; C. Baracchini et al., 2012; P.K. Jildenstal, et al., 2011], до настоящего времени нет четких критериев и тактических схем комплексного подхода к вопросу профилактики когнитивной дисфункции в хирургии сонных артерий. В связи с этим разработка тактики прогнозирования и профилактики когнитивной дисфункции является актуальной задачей при проведении оперативных вмешательств на сосудах брахиоцефального ствола. Решению этой задачи и посвящена данная работа

Цель исследования

Определить тактику анестезиологического обеспечения при каротидной эндартерэктомии у пожилых пациентов минимизирующую когнитивные нарушения и обеспечивающую раннюю активизацию.

Задачи исследования

- 1.Провести сравнительную оценку 3-х методик анестезии (на основе пропофола, десфлюрана и севофлюрана) в отношении профилактики когнитивной дисфункции.
- 2.Определить эффективность маневра прекондиционирования в отношении дополнительного увеличения степени нейропротекции.
- 3.Провести сравнительный анализ влияния анестезии на основе десфлюрана, севофлюрана или пропофола на скорость активизации пожилых пациентов после операции каротидной эндартерэктомии.
- 4.Выявить периоперационные факторы риска развития когнитивной дисфункции у пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии и изучить прогностическую значимость послеоперационной сывороточной концентрации белка S100B в отношении развития когнитивных нарушений.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка различных методик анестезии в отношении профилактики когнитивных нарушений у пожилых пациентов при операции каротидной эндартерэктомии. Доказаны нейропротективные свойства ингаляционной анестезии во время операции по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий, что подтверждено снижением частоты развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде. Изучена эффективность прекондиционирующего маневра с использованием севофлюрана и десфлюрана во время оперативного вмешательства на сонных артериях в отношении минимизации когнитивной дисфункции. Проведен анализ скорости активизации и восстановления когнитивных функций пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии при использовании различных методов анестезии. Определены предикторы развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии.

Теоритическая и практическая значимость

На основании изучения нейропротективных свойства различных методик анестезиологического пособия, рекомендовано для профилактики развития когнитивной дисфункции после операций на сосудах брахиоцефального ствола использование ингаляционной анестезии на основе севофлюрана или десфлюрана. Использование прекондиционирующего маневра (увеличение концентрации севофлюрана или десфлюрана перед перед основным этапом операции) не приводит к усилению нейропротективного эффекта ингаляционной анестезии.

Для прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции следует использовать факторный комплекс учитывающий концентрацию белка S100B в плазме крови, оценку когнитивного статуса (по шкалам MOCA, MMSE), индекс массы тела и наличие атеросклеротического поражения контралатеральной ВСА, а также время нахождения в ОРИТ. Показано, что анестезия на основе десфлюрана имеет преимущество в отношении ранней активизации пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии по сравнению с исследуемыми в данной работе методами анестезии

Методология и методы исследования

Выполнено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором использовались клинические, биохимические, лабораторные, инструментальные методы оценки когнитивного статуса и современные методы статистического анализа. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного познания как наблюдение, описание, синтез, анализ, прогнозирование и обобщение. Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и

зарубежных ученых, специализирующихся в области когнитивной дисфункции и ранней реабилитации пациентов хирургического профиля. Объектом исследования явились взрослые пациенты, которым выполняли плановые операции каротидной эндартерэктомии.

Положения, выносимые на защиту

1. Ингаляционная анестезия обладает нейропротективными свойствами и является профилактикой когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде.
2. Прекондиционирующий маневр на фоне ингаляционной анестезии не приводит к дополнительному увеличению степени нейропротекции.
3. Применение ингаляционной анестезии на основе десфлюрана позволяет проводить наиболее раннюю активизацию пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии и снизить длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.
4. Оценка факторов риска (индекс массы тела, окклюзия или стеноз более 70% контрлатеральной ВСА, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии), оценка когнитивного статуса пациента до операции (низкий бал по шкалам МОСА и MMSE), уровень белка S100B в плазме крови после операции позволяют прогнозировать развитие послеоперационной когнитивной дисфункции при каротидной эндартерэктомии.

Степень достоверности результатов исследования

Автор применял теоретический анализ и обобщение данных специализированной литературы, расчет мощности исследования, клинические и лабораторно-инструментальные данные для получения достоверных результатов. Разработанная тактика прогнозирования развития когнитивной дисфункции у пожилых больных в периоперационном периоде основана как на уже известных клинических и инструментальных данных, так и на впервые примененных проверяемых параметрах, которые обоснованы проведенными клиническими и инструментальными исследованиями. Надежность результатов обусловлена большим количеством наблюдений, достаточной репрезентативностью и однородностью групп при сравнительном анализе, адекватностью методов исследования и применением адекватных способов статистической обработки данных. Методики сбора и обработки исходной информации, использованные в исследовании, а также единицы измерений корректны. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на сертифицированном оборудовании.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология и области исследования п. 1 - Разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины.

Апробация результатов

Результаты и основные положения работы исследования доложены на региональных, всероссийских и международных конференциях: Научно-практической конференции аспирантов и ординаторов «Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и реабилитологии» (Москва, 2018, 2019); Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists (Manchester, England, 2018, Gent, Belgium, 2019); XVIII Съезде федерации анестезиологов-реаниматологов России (Москва, 2019).

Публикации материалов исследования

По результатам исследования опубликовано 7 научных работ, из которых 5 статей – в ведущих рецензируемых научных журналах (2 журнала перечня ВАК при Минобрнауки России и Перечня рецензируемых изданий Университета и 3 журнала перечня международной базы данных Scopus) для публикации результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов исследования в практику

Применение тактики прогнозирования развития когнитивных нарушений и методика ингаляционной анестезии севофлюраном и десфлюраном для профилактики когнитивной дисфункции и ранней активизации пациентов, оперированных по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий внедрены в клиническую практику Университетской клинической больницы №1 Сеченовского университета.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ научной литературы, анестезиологическое обеспечение операций у всех обследованных пациентов, выполнил сбор и анализ клинических данных, обеспечил отбор проб крови. С помощью психологических шкал, клинико-лабораторных и инструментальных данных автор проводил оценку факторов, влияющих на состояние когнитивной функции пациентов в периоперационном периоде. Автор выполнил статистическую обработку результатов, написал и оформил диссертационную работу.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана и оформлена в виде рукописи в соответствии с национальным государственным стандартом РФ ГОСТ Р 7.0.11— 2012 года. Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 240 источника, из них 40 отечественных и 200 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 17 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая клиническая характеристика обследованных больных

В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включено 150 пациентов старше 70 лет, перенесших операцию каротидной эндартерэктомии в ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), УКБ №1, г. Москва в 2015-2018 годах. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Длительность операций в группах и время пережатия сонной артерии статистически не различались: в группе десфлюрана — 97 ± 15 и 28 ± 11 минут, в группе севофлюрана — 93 ± 17 и 30 ± 11 минут, в группе пропофола — 95 ± 18 и 30 ± 9 минут. Все операции выполняли без наложения временного шунта, одной и той же операционной бригадой. По демографическим показателям и клинической характеристике, изучаемые группы были однородны (таблица 1).

У 90 (65,7%) пациентов поражение магистральных артерий носили мультифокальный характер, при этом достоверной разницы в группах по объему поражения не было отмечено. При наличии сопутствующей коронарной патологии, пациенты проходили коронарографию и, при необходимости, стентирование. 42 (30,7%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда. Пациентов с сахарным диабетом было 31 (20,7%), которые получали таблетированные гипогликемические препараты. Гипотензивные и гипогликемические препараты пациенты получали регулярно, без перерыва на операционные сутки. Статистически значимых различий в распределении пациентов по группам не выявлено.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных

Показатель	Сев группа, n=33	Дес группа, n=34	Проп групп, n=31	СевПре, n=18	ДесПре, n=21
Средний возраст, лет	79,4±6	79,3±5,5	77,8±4,7	77,4±4,3	78,3±5,2
Мужской пол, n (%)	20 (60,6)	24 (70,6)	17 (54,8)	9 (50)	12 (57,1)
ИМТ>35, n (%)	7 (21,12)	8 (23,5)	7 (22,6)	4 (22,2)	4 (19)
Функциональный класс по канадской классификации					
II, n (%)	24 (72,7)	23 (67,6)	21 (67,7)	11 (61,1)	13 (61,9)

III, n (%)	9 (27,3)	11 (32,4)	10 (32,3)	7 (38,9)	8 (38,1)
Артериальная гипертензия, %					
II, n (%)	13 (39,4)	17 (50)	12 (38,7)	10 (55,6)	11 (52,4)
III, n (%)	20 (60,6)	17 (50)	19 (61,3)	8 (44,4)	10 (47,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (30,3)	9 (26,53)	9 (29,0)	6 (33,3)	8 (38)
Стеноз артерий нижних конечностей >50%, n (%)	14 (42,4)	9 (26,5)	15 (48,4)	5 (27,8)	5 (23,8)
Сахарный диабет, n (%)	8 (24,2)	7 (20,5)	6 (19,4)	4 (22,2)	6 (28,6)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (15,2)	7 (20,6)	7 (22,6)	4 (22,2)	3 (14,3)
Примечание: ОНМК - острая недостаточность мозгового кровообращения, ИМТ - индекс массы тела; различие между группами недостоверно, $p > 0,005$, критерий Крускала-Уолиса					

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 70 лет Пол: мужской и женский; наличие гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза одной или обеих сонных артерий $\geq 70\%$; наличие односторонней или двусторонней гемодинамически значимой патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА); окклюзия ВСА с одной стороны без гемодинамически значимого поражения артерии с контралатеральной стороны.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; перенесенный ОНМК сроком менее 6 месяцев; декомпенсированная хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; декомпенсированный сахарный диабет; хроническая сердечная недостаточность более III ФК по классификации NYHA; онкозаболевание в анамнезе; верифицированные системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; боковой амиотрофический склероз; болезнь Альцгеймера; необходимость в одновременной коррекции коронарного и каротидного бассейнов.

Рандомизацию пациентов осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово с названием группы исследования. Утром в день операции один слепо

выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Таким образом, пациенты слепо включались в группы.

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое проспективное рандомизированное. Пациенты были рандомизированы на 5 групп. Три группы для исследования нейропротективных свойств различных препаратов для анестезии и две группы для исследования эффективности методики анестетического прекондиционирования. Часть пациентов отказались от участия в исследовании после операции и они были исключены из анализа.

В первой группе (n=33) для поддержания анестезии использовали севофлюран в дозировке до 1,3 МАК в течение операции (группа Сев). Во второй группе (n=34) пациентов использовали десфлюран для поддержания анестезии в течение всей операции в дозировке до 1,3 МАК (группа Дес). В третьей группе (n=31) для поддержания анестезии использовали пропофол в дозировке 2 мг/кг в течение операции (группа Проп). В четвертой группе (n=18) использовали методику анестезии севофлюраном с маневром прекондиционирования на этапе хирургического доступа к сонным артериям в дозировке до 2 МАК (группа СевПре). В пятой группе (n=21) пациентов использовали десфлюран в течение всей операции с маневром прекондиционирования на этапе хирургического доступа к сонной артерии в дозировке до 2 МАК (группа ДесПре).

Пациенты всех групп были сопоставимы по объёму операции, длительности пережатия сонной артерии, характеру и степени выраженности сопутствующей патологии. Отсутствие достоверных различий в исходном состоянии больных доказывали на основании статистической обработки данных. Все оперативные вмешательства проведены одной операционной бригадой. У всех пациентов операция КЭАЭ была первичной. Операций по поводу атеросклероза других сосудов (аорты, коронарных, бедренных артерий) у пациентов не было. Последовательность отбора больных и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

Методы исследования на этапах лечения:

I. Предоперационный периода

1. Исходная оценка психоневрологического статуса
2. Измерение уровня белка S-100 β в сыворотке крови
3. Общепринятая предоперационная подготовка

II. Интраоперационный период

- Ингаляционная анестезия (Севофлюран/Десфлюран)
 - Ингаляционная анестезия с прекондиционированием (Севофлюран/Десфлюран)
 - Тотальная внутривенная анестезия
1. Мониторинг кислородного баланса

2. Оценка изменений церебральной сатурации в течение основного этапа операции
3. Оценка изменений системного артериального давления во время основного этапа операции



Рисунок 1 - Дизайн исследования.

III. Ранний послеоперационный период

1. Общепринятая оценка течения раннего послеоперационного периода.
2. Оценка содержания S-100 β через 1 и 24 ч после операции
3. Оценка степени активизации по модифицированной шкале Aldrete
4. Оценка психоневрологического статуса через 1, 3, 7 суток (шкалы оценки MMSE, МОСА)
5. Оценка времени восстановления спонтанного дыхания, спонтанного открывания глаз, возможности выполнить элементарные команды, возобновления адекватной спонтанной вентиляции, времени до экстубации трахеи.
6. После экстубации трахеи оценка скорости ответов на элементарные вопросы (имя, фамилия, возраст), более сложные вопросы (время года, число, месяц) и элементарные действия, направленные на активизацию (согнуть ноги в коленях, поднять

руки вверх), более сложные действия направленные на активизацию (присесть в кровати без посторонней помощи).

7. Анализ длительности пребывания в ОРИТ
8. Оценка осложнений

Статистическая обработка данных была произведена в программе SPSS for Mac v.23 (IBM, США). При правильном распределении переменных количественные показатели отображали в виде $M \pm \sigma$, где M отображает среднее значение, σ - среднеквадратичное отклонение, а при неправильном распределении - указана медиана и 25-й и 75-й квартили, максимальное и минимальное значения. Для оценки связи величин использовали корреляционный анализ при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Достоверность различий величин проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни (сравнения попарно независимых групп данных), для нескольких групп применяли критерий Крускала-Уоллиса, критерий Вилкоксона (сравнения связанных групп данных). Receiver Operating Characteristic (ROC) - анализ использовался для оценки предиктивной способности факторов, точку отсечения для предиктора определяли путем нахождения значения предиктора, соответствующего оптимальному балансу между чувствительностью и специфичностью, производили построение ROC кривых и оценивали площадь под кривой для выбранного фактора. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка 3-х методик анестезии (на основе пропофола, десфлюрана и севофлюрана) в отношении профилактики когнитивной дисфункции.

Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов еще в предоперационном периоде возможности оперативной памяти были снижены и воспроизведение являлось неполным. Так по данным пробы с удержанием серии изолированных слов выявлено, что: после второго предъявления слов пациенты группы Дес ($n=34$), группы Сев ($n=33$), группы Проп ($n=31$) в среднем воспроизвели $3,8 \pm 1,3$ слов, при отсроченном воспроизведении $2,7 \pm 1,0$; что существенно ниже нормы (5 слов после второго предъявления и 4-5 слов при отсроченном воспроизведении), таблица 2.

Таблица 2 – Проба с удержанием серии изолированных слов

Показатель	Дес, n=34	Сев, n=33	Проп, n=31
первое предъявление, слова	3,9±1,1	3,8±1,2	3,9±1,3
второе предъявление, слова	3,9±0,8	3,9±1,1	3,8±1,0
отсроченное воспроизведение, слова	2,8±1,0	2,6±1,0	2,7±0,8

В раннем послеоперационном периоде у пациентов группы Дес воспроизведение в последней пробе снизилось значительно меньше (на 25%), чем у пациентов группы Сев (на 40%) и пациентов группы Проп (на 31%). Это свидетельствует о большей сохранности оперативной памяти у пациентов группы Дес. У пациентов групп Сев и Проп после операции выявлены признаки нарушений мнестических функций: значимая разница объемов непосредственного и отсроченного воспроизведения, увеличение числа повторов и количества «лишних» слов.

Для выполнения «Теста вычитания из 100» сразу после экстубации пациентам трех групп потребовалось значительно больше времени, чем до операции.

При повторных тестированиях через 1, 3, и 7 суток после операции пациенты группы Дес вернулись к дооперационному результату через 24 часа после операции, пациенты группы Сев полностью восстановили скорость прохождения данного теста к третьим суткам после операции, а пациенты группы Проп - лишь к 7 суткам послеоперационного периода.

В таблице 3 представлены результаты психологических тестов в виде итоговой суммы баллов в периоперационном периоде. До операции различий установлено не было, через 1 сутки после операции в группах Сев и Проп результат оказался достоверно ниже, чем в группе Дес. Через 3 суток после операции когнитивные способности пациентов восстановились до исходного уровня.

Таблица 3 - Результаты тестов MMSE и MOCA в группах, $M \pm \sigma$

Показатель	Дес, n=34		Сев, n=33		Проп, n=31	
тест	MMSE	MOCA	MMSE	MOCA	MMSE	MOCA
Исходный балл	26±1,7	27±1,3	26±3,1	25±2,8	26,9±2,9	26,1±3,4
1-е сутки	25±1,8	25±1,4	22±2,7*	23±2,7*	24,0±2,7*	22,1±2,1*
3-е сутки	26±2,3	27±2,8	26±2,4	25±1,9	25,1±2,3	24 ±2,7
7-е сутки	26±2,2	27±3,2	26±3,8	25±2,3	26,2±2,5	26,0 ±2,7
Примечание: * - $p=0,0001$ между группами Дес и Сев и Дес и Проп, критерий Манна-Уитни						

Отдельно, хотелось бы остановиться на биохимическом профиле сравниваемых анестезий на примере белка S100B, одного из маркеров нейрповреждения.

Во всех трех группах исходный уровень маркера S100B до операции не имел значимых отличий. Значения уровня S100B у пациентов группы Сев, Дес и Проп составляли 0,067 [0,05; 0,08] мкг/л, 0,077 [0,059; 0,094] мкг/л и 0,07 [0,05; 0,08] мкг/л, соответственно ($p=0,083$, критерий Крускала-Уолиса). Уровень белка S100B после поступления в ОРИТ представлен на рисунке 1. На этапе после операции, уровень белка S100B у пациентов групп Сев и Дес достоверно увеличился на 30% относительно исходного уровня и составил 0,1 [0,09; 0,10] мкг/л и 0,098 [0,77; 0,10] мкг/л, соответственно ($p=0,0001$, критерий Вилкоксона). У пациентов группы Проп его концентрация достоверно увеличилась в 3 раза от исходного уровня ($p=0,0001$, критерий Вилкоксона) и составила 0,23 [0,17; 0,3] мкг/л, что в 2 раза выше, чем в группах Сев и Дес на этом этапе ($p=0,0001$ при межгрупповом сравнении, критерий Крускала-Уоллиса). На этапе через 24 часа после операции (Рисунок 2) концентрация белка S100B в исследуемых группах еще немного увеличилась (в группе Дес 0,11 [0,09; 0,13] мкг/л, в группе Сев 0,1 [0,07; 0,11] мкг/л), причем динамика увеличения уровня белка в группе десфлюрана имеет достоверное различие ($p=0,001$), а в группе севофлюрана увеличение белка через 1 сутки после операции относительно предыдущего этапа оказалось недостоверным ($p=0,061$). В группе Проп концентрация белка уменьшилась относительно предыдущего этапа и составила 0,20 [0,19; 0,30] мкг/л ($p=0,291$, критерий Вилкоксона), хотя оставалась в два раза выше, чем в группах Дес и Сев ($p=0,0001$, критерий Манна-Уитни).

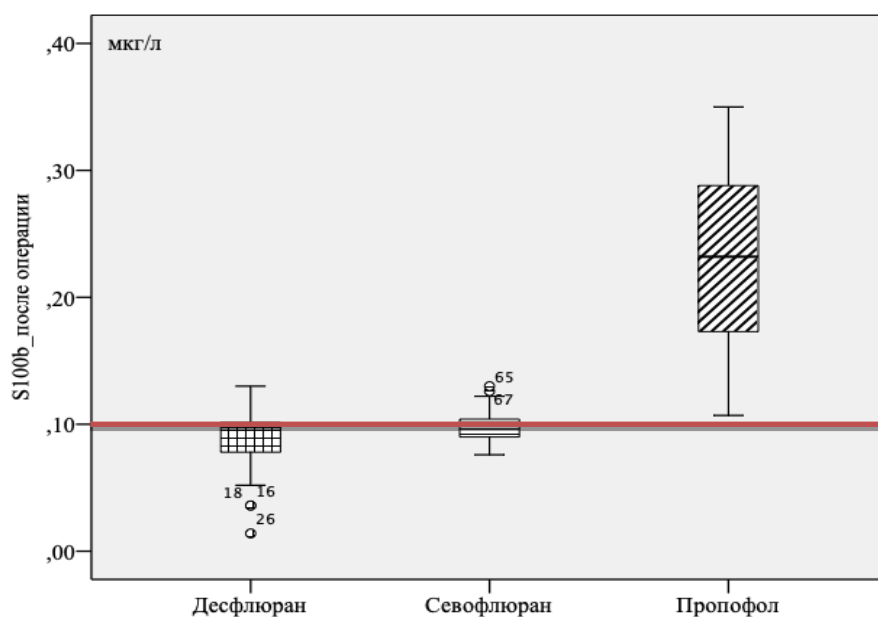


Рисунок 1 - Послеоперационные значения уровня белка S100B в исследуемых группах. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квартили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками отмечены выпадающие значения. Красная линия обозначает верхнюю границу нормы уровня белка S100B

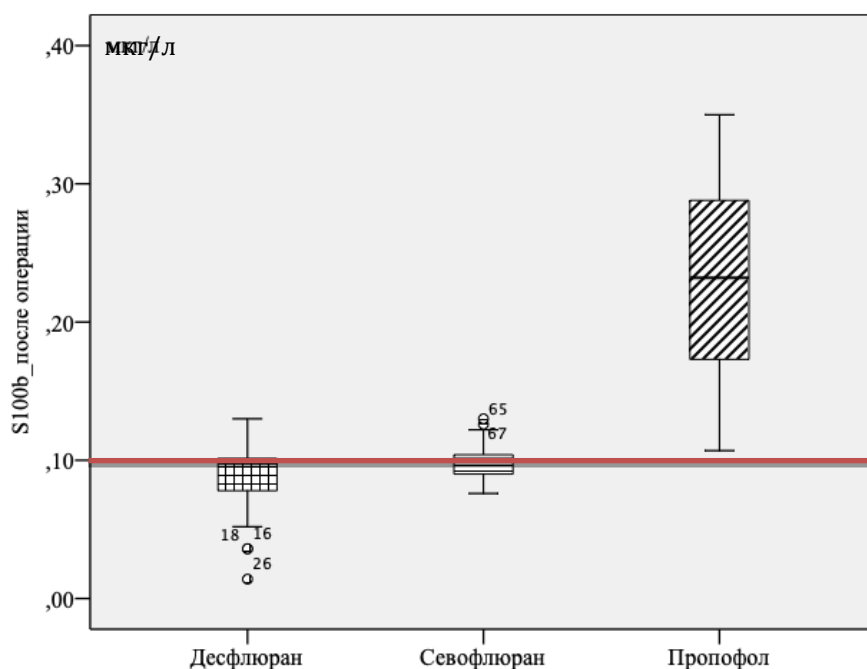


Рисунок 2 - Значения уровня белка S100B в исследуемых группах через 24 часа после операции. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квартили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками отмечены выпадающие значения. Красная линия обозначает верхнюю границу нормы уровня белка S100B

Таким образом, сравнительная оценка влияния ингаляционной (десфлюран или севофлюран) и внутривенной анестезии (пропофол) на интегральную функцию мозга показала достоверно более быстрое и полное восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления у пациентов группы десфлюрана по результатам тестов MMSE и МОСА, а также на тестов на запоминание и скорость мышления. У пациентов групп севофлюрана и пропофола в послеоперационном периоде отмечали снижение способности к концентрации внимания, увеличение времени, затраченного на тесты, снижение возможностей оперативной памяти, которые возвращались к исходным показателям лишь к 3-7 суткам после операции.

При анализе концентрации одного из маркеров нейро-повреждения временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭАЭ сопровождается достоверным повышением концентрации маркера повреждения мозга (S100B, $p < 0,0001$) с последующим восстановлением данного маркера через 1 сутки после операции в группах ингаляционной анестезии, но не в группе пропофола. Следовательно динамика уровня данного маркера свидетельствует о менее выраженном нейроповреждении при использовании десфлюрана и севофлюрана по сравнению с анестезией на основе пропофола.

Эффективность маневра прекондиционирования в отношении дополнительного увеличения степени нейропротекции.

Прекодиционирующий маневр (увеличение концентрации севофлюрана или десфлюрана до 2 МАК за 15 минут до пережатия сонной артерии) был выполнен у 21 пациентов, соответственно на фоне анестезии севофлюраном и у 18 больных на фоне анестезии десфлюраном

Длительность операций в группах и время пережатия сонной артерии статистически не различались: в группе ДесПре — 94 ± 11 и 29 ± 7 минут, в группе СевПре — 91 ± 13 и 27 ± 8 минут. По этим показателям эти группы не отличались и от пациентов групп, где прекодиционирование не применялось (группа Сев и группа Дес). Эти группы являлись в данном сегменте исследования контрольными группами.

Дополнительных положительных моментов при применения маневра прекодиционирования, как по данным когнитивных тестов так и в отношении скорости активизации в сравнении с пациентами, где этот маневр не проводился, выявлено не было.

Так, по данным проведенных тестов оценки когнитивной функции MMSE и МОСА средний балл через сутки после операции в обеих группах не отличался от такового в группах без маневра прекодиционирования и составлял (Дес Пре и Дес 25 ± 2 балла; СевПре и Сев 24 ± 2 балла соответственно)

Значения уровня белка S100B у пациентов группы ДесПре и СевПре после операции и через 24 часа после поступления в ОРИТ достоверно не отличались от аналогичных показателей зафиксированных на этих же этапах в группах, где маневр прекондиционирования не применялся (группы Сев и Дес).

На этапе после операции, уровень белка S100B у пациентов групп СевПре и ДесПре также достоверно увеличился на 30% относительно исходного уровня и составил 0,12 [0,09; 0,13] мкг/л и 0,096 [0,76; 0,12] мкг/л, соответственно ($p=0,0001$, критерий Вилкоксона).

Из отрицательных моментов проведения маневра прекондиционирования стоит отметить необходимость увеличения дозы симпатомиметиков для поддержания адекватного среднего перфузионного давления, во всех случаях, увеличения МАК в группе десфлюрана свыше концентрации 1,3 МАК, на каждые 0,1 МАК требовалось дополнительно 0,15 мкг/кг/мин норадреналина для поддержания срАД выше 60 мм рт.ст.

Таким образом, можно сделать вывод, что прекондиционирующий маневр (увеличение концентрации севофлюрана или десфлюрана до 2 МАК за 15 минут до пережатия сонной артерии) на фоне ингаляционной анестезии не приводит к дополнительному увеличению степени нейропротекции

Сравнительная оценка скорости активизации пациентов после каротидной эндартерэктомии при применении различных анестетиков

При выполнении теста с глотком воды 30 пациентов (88%) в группе десфлюрана справились с задачей без поперхивания в течение первых 100 секунд после экстубации трахеи, на тот же момент времени в группе севофлюрана с тестом справилось лишь 10 пациентов (30%), в группе пропофола 9 пациентов (29%), рисунок 3.

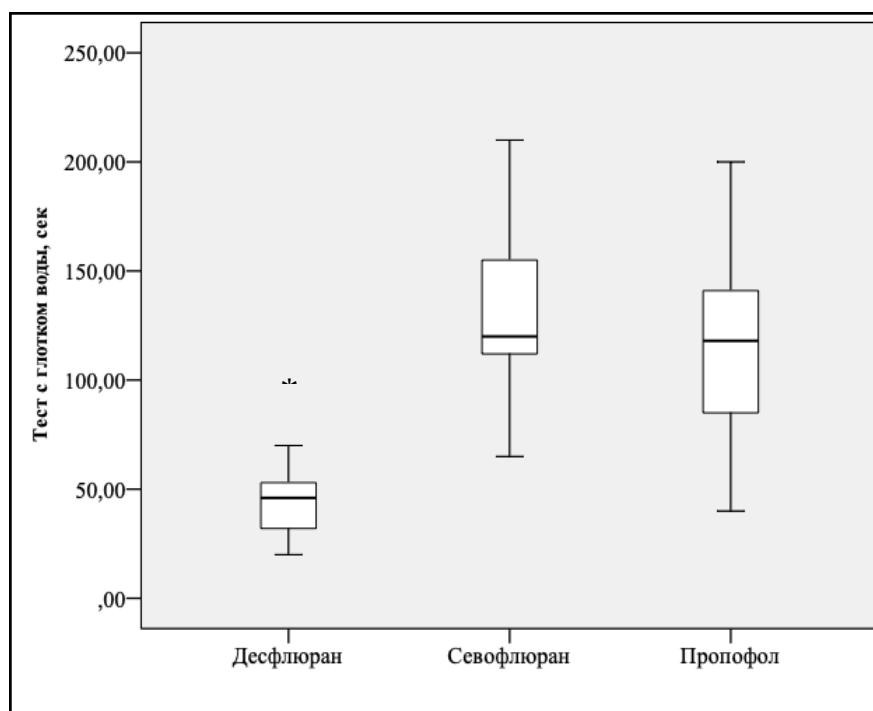


Рисунок 3 - Результаты теста с глотком воды у исследуемых больных после экстубации. Ящики представляют собой медиану и 25%-75% процентиля, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, * - $p=0,001$ по сравнению с севофлюраном и пропофолом

Кроме того, для оценки степени активизации и уровня остаточной седации в отделении реанимации проводили оценку по шкале RASS каждый час от момента поступления (таблица 7).

Таблица 7 - Оценка пациентов по шкале RASS, n (%)

RASS, баллы	Время после операции, часы														
	1 ч			2 ч			3 ч			5 ч			7 ч		
	Сев	Дес	Проп	Сев	Дес	Проп	Сев	Дес	Проп	Сев	Дес	Проп	Сев	Дес	Проп
-2	10 (30)	1 (3)*	13 (42)	5 (15)		7 (23)									
-1	16 (48)	5 (15)*	8 (26)	21 (64)	3 (9)*	11 (35)	21 (64)		19 (61)	3 (9)		7 (23)			
0	6 (18)	25 (73)*	10 (32)	7 (21)	30 (88)*	13 (42)	12 (36)	34 (100)*	12 (39)	30 (91)		24 (77)	33 (100)		31 (100)
+1	1 (4)	3 (9)	0		1 (3)										
Примечание: *- $p=0,0001$ между группами Дес и Сев, Дес и Проп, критерий Манна-Уитни															

В первый час после операции в группе Дес 73% пациентов были в ясном сознании, адекватны, в группе Сев 18%, в группе Проп - 32%. В первые 3 часа в группе десфлюрана по данной шкале пациенты были достоверно более активны, чем в группе

севофлюрана, и пропофола, $p=0,0001$ между группами Дес и Сев, Дес и Проп, критерий Манна-Уитни. На пятом часу после операции в группе Сев 91% были полностью в сознании и адекватны, в группе Проп еще только 77%. В группе Дес уже к третьему часу от момента экстубации трахеи все пациенты имели 0 балл по шкале RASS, а в группах Сев и Проп - лишь к 7 часу.

Таким образом, скорость восстановления сознания, мыслительной реакций и рефлексов, выполнения тестов с глотком воды и вертикализации у пациентов группы десфлюрана были достоверно выше, чем в группах севофлюрана и пропофола.

Периоперационные факторы риска развития когнитивной дисфункции у пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии

Прогнозирование послеоперационной когнитивной дисфункции

С помощью ROC-кривых сравнили диагностическую значимость результатов лабораторных исследований, анамнестических данных, нейрокогнитивных характеристик пациентов. Установлен критический уровень ИМТ - более $30,5 \text{ кг/м}^2$, что может прогнозировать развитие когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде (рисунок 7). Чувствительность метода составила 69%, специфичность—45%, площадь под кривой составила 0,68, $p=0,033$.

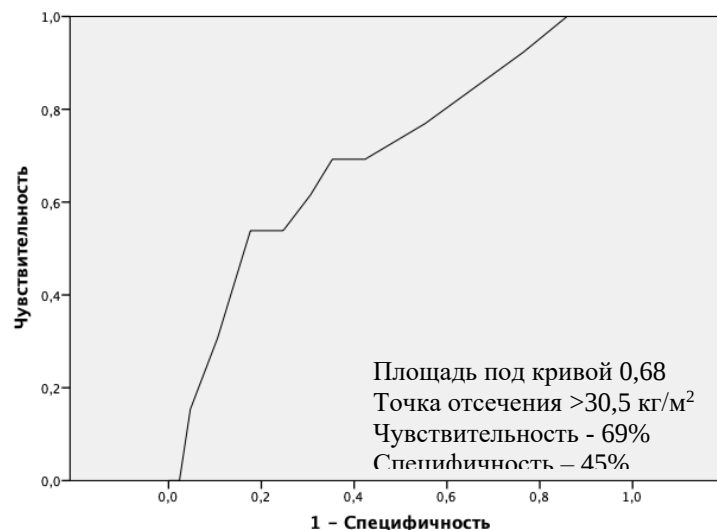


Рисунок 7 - Прогностическая способность ИМТ в определении риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

На этапе после операции выявлена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между развитием когнитивной дисфункции после операции и значениями структурированных шкал оценки когнитивных функций МОСА и MMSE менее 25 (коэффициент корреляции

Спирмена $\rho = -0,55$, $p = 0,0001$). Выявлена прямая умеренная корреляционная связь развития когнитивной дисфункции с наличием стеноза контрлатеральной ВСА более 70% или окклюзии (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,53$, $p = 0,0001$). Выявлена обратная умеренная корреляционная связь между концентрацией белка S100B сразу после операции с баллами по шкале МОСА в тот же период времени (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,49$, $p = 0,0001$). Получена прямая умеренная корреляционная связь развития когнитивной дисфункции после операции с длительностью пребывания в ОРИТ (коэффициент Спирмена $\rho = 0,39$, $p = 0,0001$).

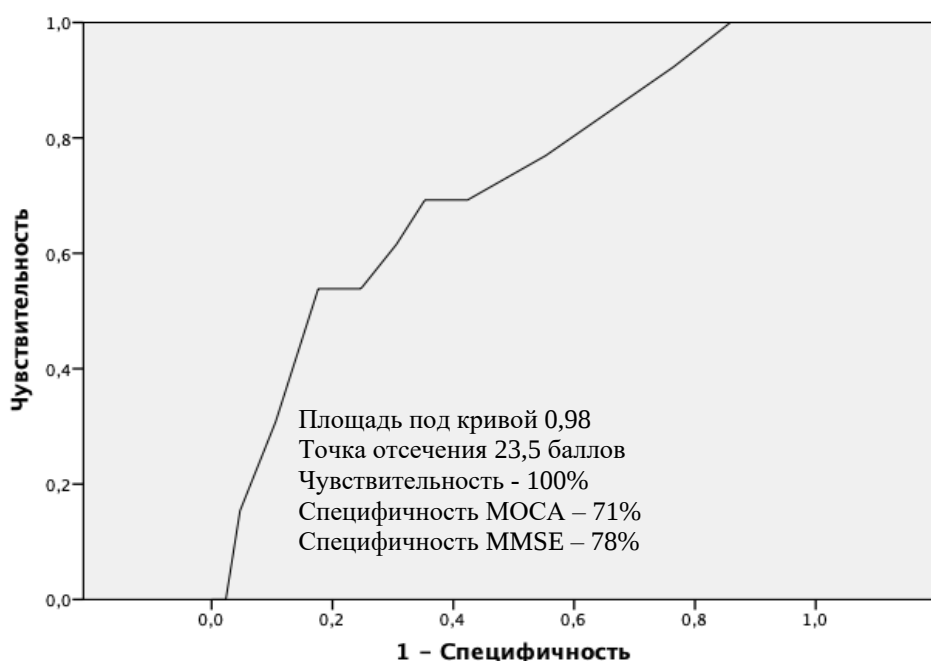


Рисунок 10 - Прогностическая способность применения шкал МОСА и MMSE до операции в определении риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, выявлены факторы, влияющие на исход оперативного лечения до операции - это наличие окклюзии или стеноза более 70% контрлатеральной ВСА, ИМТ более $30,5 \text{ кг/м}^2$, балл по шкалам MMSE и МОСА менее 23,5; сразу после операции - уровень белка нейтроповреждения S100B более $0,103 \text{ мкг/л}$; длительность пребывания пациентов в ОРИТ более 353 мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проделанная научно-исследовательская работа была направлена на снижение частоты развития послеоперационной когнитивной дисфункции путем персонализированного предоперационного обследования и учета периоперационных факторов риска, как уже известных, так и впервые выявленных. Выбор методов анестезии в нашем исследовании основан с одной стороны на особенностях фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, а с другой стороны - на данных мета-анализов о применении галогенсодержащих анестетиков для нейропротекции и ранней активизации пациентов. Проведен анализ возможности ранней активизации пожилых пациентов после операции КЭАЭ в условиях анестезии на основе севофлюрана, десфлюрана и пропофола.

Одним из основных результатов выполненной работы явилось то, что благодаря ранней активизации пациентов в группе десфлюрана, длительность нахождения в ОРИТ была меньше на 150 минут по сравнению с группами севофлюрана и пропофола. Результаты, полученные в нашей работе, по скорости активизации пациентов при различных видах анестезии, сопоставимы с аналогичными исследованиями [F. Bilotta et al., 2009; G. Fanelli et al., 2006].

Другой тест, характеризующий восстановление физических способностей, тест вертикализации. Достоверные отличия были получены между группами ингаляционных анестетиков: в группе десфлюрана уже в течение первого часа все пациенты смогли находиться в вертикальном положении (сидя) без помощи персонала, а в группе севофлюрана все испытуемые смогли выполнить этот тест лишь через 2 часа после экстубации трахеи.

Особое значение имеет ранняя активизация пожилых пациентов с избыточной массой тела (ИМТ>35), которых в нашем исследовании было 22 человека (22,4%). Преимущества анестезии десфлюраном у этой категории больных заключаются в более раннем восстановлении сознания, более быстрой возможности вертикализации, а также отсутствие седативного эффекта в раннем послеоперационном периоде. Данные согласуются с исследованиями Strum (2004), De Baerdemaeker (2003), La Colla (2007).

При послеоперационной оценке пациентов по шкале RASS следует отметить, что в группе десфлюрана пациенты быстрее возвращались к исходному уровню бодрствования, чем в группах севофлюрана и пропофола. Это позволило проводить более осознанную самим пациентом активизацию, что само по себе является положительным эмоциональным фактором.

Критерием степени нейропротективных свойств анестезии в данном исследовании был выбран белок S100B, как маркер гипоксического и/или гипоперфузионного повреждения головного мозга. В настоящей работе мы обнаружили, что после операции у пациентов групп севофлюрана или десфлюрана отмечался более низкий уровень белка S100B по сравнению с пациентами группы пропофола. Разницы в концентрациях белка S100B между группами ингаляционных препаратов получено не было. Сравнительная оценка влияния ингаляционной

анестезии на интегральную функцию мозга показала достоверно более быстрое и полное восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления у пациентов группы десфлюрана. У пациентов групп севофлюрана и пропофола в послеоперационном периоде отмечали снижение способности к концентрации внимания, увеличение времени, затраченного на тесты, снижение возможностей оперативной памяти, которые возвращались к исходным показателям лишь к 3-7 суткам после операции. Когнитивная дисфункция диагностирована в послеоперационном периоде у 1 пациента группы десфлюрана, 5 пациентов группы севофлюрана и 5 пациентов группы пропофола ($p=0,0001$), признаки которой сохранялись до выписки пациентов из стационара.

В заключение работы была проанализирована клиническая эффективность комплексной тактики прогнозирования развития когнитивной дисфункции в условиях различных методик анестезии. С помощью ROC-анализа и корреляционного анализа выявлены факторы, влияющие на исход оперативного лечения: наличие окклюзии или стеноза более 70% контрлатеральной ВСА, ИМТ более $>30,5 \text{ кг/м}^2$, балл по шкалам MMSE и MOCA менее 23,5, уровень белка нейтроповреждения S100B сразу после операции более 0,103 мкг/лм, в первые операционные сутки имеет значение длительность пребывания пациентов в ОРИТ более 6 часов. Установлено, что пожилым пациентам, особенно с несколькими факторами риска, раннее восстановление после операции в условиях анестезии десфлюраном снижает риск развития когнитивной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка 3-х методик анестезии (на основе пропофола, десфлюрана и севофлюрана) в отношении профилактики когнитивной дисфункции показала преимущество ингаляционной анестезии и особенно на основе десфлюрана, при которой по результатам тестов MMSE и MOCA отмечалось более быстрое и полное восстановление сознания, абстрактно-логического и ассоциативного мышления.

2. Динамика уровня белка S100B свидетельствует о более выраженной степени нейтропротекции при использовании десфлюрана и севофлюрана по сравнению с анестезией на основе пропофола. Уровень белка S100B в сыворотке крови сразу после операции увеличивается у всех пациентов, однако в группе пропофола он увеличился на 70%, в группе севофлюрана на 33%, а в группе десфлюрана лишь на 21% ($p=0,0001$).

3. Прекондиционирующий маневр (увеличение концентрации севофлюрана или десфлюрана до 2 МАК за 15 минут до пережатия сонной артерии) на фоне ингаляционной анестезии не приводит к дополнительному увеличению степени нейропротекции.

4. Анестезия с использованием десфлюрана по сравнению с севофлюраном и пропофолом сокращает время активизации пациента. Об этом свидетельствует время восстановления спонтанного дыхания, время открывания глаз по команде, время выполнения элементарных команд, время до экстубации трахеи, тест с глотком воды, тест вертикализации ($p=0,001$ для всех показателей); Анестезия на основе десфлюрана позволила сократить время нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии до 200 мин.

5. Предикторами развития когнитивной дисфункции в ранний послеоперационный период у пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии являются следующие факторы: индекс массы тела $>30,5 \text{ кг/м}^2$, наличие окклюзии или стеноза более 70% контрлатеральной внутренней сонной артерии, оценка по шкалам МОСА и MMSE ниже 23,5 баллов, концентрация белка S100B в сыворотке крови более $0,103 \text{ мкг/л}$ сразу после операции, а также длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии более 6 часов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пожилых пациентов для профилактики когнитивной дисфункции при наличии факторов риска рекомендуется применение ингаляционной анестезии на основе севофлюрана/десфлюрана; Внутривенная анестезия на основе пропофола не рекомендуется.

2. Для ранней активизации пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии рекомендуется ингаляционная анестезия на основе десфлюрана.

3. Для прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции следует использовать факторный комплекс учитывающий концентрацию белка S100B в плазме крови, оценку когнитивного статуса (по шкалам МОСА, MMSE), индекс массы тела и наличие атеросклеротического поражения контралатеральной ВСА.

4. Предполагать развитие когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде можно на основании следующих значений немодифицируемых факторов риска: ИМТ более $30,5 \text{ кг/м}^2$, наличие атеросклеротического поражения контрлатеральной ВСА в виде окклюзии или стеноза более 70%, когнитивного статуса (балл по шкале МОСА, MMSE менее 23,5), уровня белка S100B более $0,103 \text{ мкг/л}$ после операции.

5. Для профилактики развития когнитивной дисфункции длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии при неосложненном течении операции рекомендуется не более 6 часов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алиев В.А.**, Яворовский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартэктомии // **Общая реаниматология.** - 2019. - №15; 1. - С. 27-38. (**Scopus**)
2. **Алиев, В.А.** Сравнение влияния анестезии с использованием Севофлюрана и Десфлюрана на активизацию пожилых пациентов при операциях на сосудах брахиоцефального ствола // Актуальные вопросы анестезиологии- реаниматологии и реабилитологии: сборник трудов I научно-практической конференции аспирантов и ординаторов. - 2018. - С. 6-8.
3. **Aliev, V.** Yavorovskiy A, Mandel I, Shaposhnikov A, Komarov R, Ambulation period of elder patients undergoing CEA after desflurane and sevoflurane anesthesia // **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.** - 2018. - Volume 32, Supplement 1. - P. S30. (**Scopus**)
4. **Aliev, V.** Yavorovskiy A, Popov A, Bulanov E, Komarov R, Comparison of serum level S100B in patients induced with desflurane and propofol // **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.** - 2019. - Volume 33, Supplement 2. - P. S85 (**Scopus**)
5. **Алиев, В.А.** Сравнение уровня белка S100В при операциях на сонных артериях в условиях анестезии пропофолом и десфлюраном // Сборник трудов XVIII Съезда федерации анестезиологов-реаниматологов России. - 2019.- С. 6-7
6. **Алиев В.А.**, Башанкаев Б. Н., Лория И.Ж., Глабай В.П., Яворовский А.Г., Шавгулидзе К.Б, Юнусов Б.Т. Безопиоидная мультимодальная анестезия в хирургическом лечении колоректального рака // **Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова** 2019, №8, выпуск 2, С. 54-59
7. Башанкаев Б.Н., Лория И.Ж., Глабай В.П., **Алиев В.А.**, Яворовский А.Г., Шавгулидзе К. Б, Юнусов Б.Т., Подзолков В.И. // Fast Track: роль терапевта- госпиталиста // **Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова**, 2018. С. 59-64

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

СрАД - среднее артериальное давление

ФК – функциональный класс

MMSE - Mini-Mental State Examination

МОСА - Монреальская шкала оценки когнитивных функций