

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Алиев Владимир Анатольевич

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

14.04.20 – Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Яворовский Андрей Георгиевич

Москва - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Современные представления об этиопатогенезе когнитивной дисфункции после операции каротидной эндартерэктомии. Периоперационные факторы риска.....	13
1.2 Способы оценки функционального состояния ЦНС в периоперационном периоде.....	14
1.2.1 Нейропсихологическое тестирование: шкалы MMSE, МОСА.....	15
1.2.2 Особенности интраоперационного мониторинга функционального состояния головного мозга: церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография, ретроградное давление.....	16
1.2.3 Белок S100B - ранний маркер повреждения ЦНС.....	18
1.3 Особенности анестезиологического обеспечения операций на сонных артериях.....	19
1.4 Нейропротекция в периоперационном периоде.....	21
1.4.1 Методики прекондиционирования.....	22
1.4.2 Анестетическое прекондиционирование.....	24
1.5 Ранняя активизация пожилых пациентов как метод предупреждения развития осложнений со стороны ЦНС.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных.....	31
2.2 Дизайн исследования	34

2.3 Техника анестезии и интраоперационной нейропротекции.....	36
2.4. Методики предоперационного прогнозирования когнитивной дисфункции и нейропротекции у пожилых больных в периоперационном периоде.....	39
2.4.1 Методика нейропсихологического тестирования.....	39
2.4.2 Методика проведения прекондиционирования севофлюраном.....	43
2.4.3 Методика проведения прекондиционирования десфлюраном.....	44
2.4.4 Методика определения маркера нейроповреждения S100B.....	44
2.5. Методы исследования.....	45
2.5.1. Предоперационный период.....	45
2.5.2. Интраоперационный период.....	46
2.5.3. Ранний послеоперационный период.....	48
2.6. Методы статистической обработки.....	49
ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ И ВНУТРИВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАЭКТОМИИ.....	51
3.1 Особенности когнитивной функции пациентов до и после операции.....	51
3.2 Сравнительная оценка эффективности применения современных анестетиков при каротидной эндартерэктомии.....	55
3.3 Эффективность анестетического прекондиционирования севофлюраном и десфлюраном при каротидной эндартерэктомии.....	60
3.4 Особенности течения интраоперационного периода: гемодинамический профиль, церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография и кислородный баланс.....	63
3.5 Динамика маркера нейроповреждения S100B в периоперационном периоде в зависимости от вида анестезии.....	69
3.6 Особенности течения раннего послеоперационного периода. Частота и характер послеоперационных осложнений.....	73

3.6.1 Послеоперационный период при различных видах анестезии применяемых в исследовании.....	73
3.6.2 Послеоперационный период при использовании преколондирования.....	77

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРОТИДНОЙ ХИРУРГИИ. ТАКТИКА НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И РАННЕЙ АКТИВИЗАЦИИ	78
4.1 Прогнозирование послеоперационной когнитивной дисфункции.....	78
ОБСУЖДЕНИЕ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Каротидная эндартерэктомия является основным оперативным вмешательством для предупреждения развития инсультов у пожилых пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением сонных артерий [129]. Когнитивная дисфункция развивается в раннем послеоперационном периоде у 25–29% пациентов [49; 50; 79; 110; 229].

По данным Ely E.W., Shintani A., Trumen B. et al. (2004) у больных, которые перенесли различные психические нарушения, в том числе делирий, когнитивные нарушения на момент выписки из больницы встречались в 9 раз чаще, чем у больных без острых нарушений психики [89]. Установлено, что у пожилых пациентов, у которых во время госпитализации отмечались эти нарушения, впоследствии чаще развивалась деменция [125]. По данным различных исследований, более пятидесяти процентов пациентов перенесших оперативное вмешательство на сонных артериях в отсроченном периоде имеют нарушения когнитивной функции различной степени тяжести [59].

Актуальным является поиск эффективных и безопасных интраоперационных методов профилактики и лечения ишемии головного мозга – одной из патогенетических причин когнитивных нарушений при операциях на сонных артериях.

Одним из способов повышения толерантности организма во время оперативного вмешательства по поводу патологий сонных артерий является использование феномена прекондиционирования. Под данным феноменом понимают метаболическую адаптацию организма или отдельных органов (в данном случае головного мозга) к предстоящему гипоксическому воздействию [19].

Соответственно под медикаментозным прекондиционированием понимают преходящие благоприятные изменения в органах и тканях под действием фармакологического агента, ведущие к повышению толерантности клеток к ишемии и реперфузии. Существует ряд методик, вызывающих феномен

прекондиционирования – гипоксическое, ишемическое, фармакологическое прекондиционирование. Одними из фармакологических средств вызывающих данный феномен являются галогенсодержащие анестетики [109].

Хорошо известно о том, что галогенсодержащие анестетики обладают прекондиционирующим эффектом на многие ткани и органы, тем самым защищая их от воздействия ишемии [212]. Исследование F. Sedlic et al., (2009) показало, что применение десфлюрана оказывает более выраженный прекондиционирующий эффект, чем севофлюран, благодаря большему высвобождению оксида азота (NO), увеличивая тем самым митохондриальный резерв [212]. Оптимальная тактика применения этих препаратов для достижения прекондиционирующего эффекта и профилактики когнитивных нарушений до сих пор не установлена.

При наличии возможности выбора между несколькими современными препаратами со схожим механизмом действия важно анализировать преимущества каждого из них для индивидуального подхода к пациенту. До настоящего времени нет четких критериев и тактических схем комплексного подхода к проблеме сохранения когнитивной функции и 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.

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 изучены когнитивные нарушения у пожилых пациентов до и после операции каротидной эндартерэктомии. Проанализирована эффективность оценки когнитивной функции у пожилых пациентов в периоперационном периоде. Впервые разработана тактика прогнозирования развития когнитивной дисфункции, позволяющая обосновать индивидуальный выбор метода анестезии на основании предоперационной оценки факторов риска, исследования когнитивного статуса, уровня маркера нейроповреждения S100B. Впервые проведен анализ скорости активизации и восстановления когнитивных функций пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии. На большом клиническом материале 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.

Теоретическая и практическая значимость

Изучены нейропротективные свойства различных методик анестезиологического пособия для профилактики развития когнитивной дисфункции после операций на сосудах брахиоцефального ствола.

Разработана тактика прогнозирования развития когнитивных нарушений у пожилых пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением сосудов и нуждающихся в каротидной эндартерэктомии, обоснована ее эффективность как компонента периоперационной ведения.

Изучены частота и характер возникновения когнитивной дисфункции у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении на сосудах брахецефального ствола. Изучено значение ранней активизации пожилых пациентов для профилактики развития когнитивной дисфункции.

Методология и методы исследования

Выполнено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором использовались клинические, биохимические, лабораторные, инструментальные методы оценки и статистическая обработка полученных данных. 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.

Личный вклад автора

Автором проведены анализ научной литературы, анестезиологическое обеспечение операций у всех обследованных пациентов, выполнены сбор и анализ клинических данных, обеспечен 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.

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 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 балл по шкалам МОСА и MMSE), уровень белка S100B в плазме крови после операции позволяют прогнозировать развитие послеоперационной когнитивной дисфункции при каротидной эндартерэктомии.

Внедрение результатов исследования в практику

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

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 странице 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, 16 рисунками.

Публикации материалов исследования

По результатам исследования опубликовано 7 научных работ, из которых 5 статьи – в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

1. Алиев В.А., Яворовский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С.
Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при

- каротидной эндартерэктомии// *Общая реаниматология*. - 2019. - №15; 1. - с. 27-38.
2. Алиев, В.А. Сравнение влияния анестезии с использованием Севофлурана и Десфлурана 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.
 4. Aliev, V. Yavorovskiy A, Popov A, Bulanova E, Komarov R, Comparison of serum level S100B in patients inducted with desflurane and propofol // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. - 2019. - Volume 33, Supplement 2. - P. S85
 5. Алиев, В.А. Сравнение уровня белка S100B при операциях на сонных артериях в условиях анестезии пропофолом и десфлюраном // *Сборник трудов XVIII Съезда федерации анестезиологов-реаниматологов России*. - 2019.- С.
 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, No8, 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

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 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).

ГЛАВА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОННЫХ АРТЕРИЯХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) при операциях на сосудах брахецефального ствола встречаются от 0,5 до 4,4% и отличаются степенью выраженности и характером неврологического дефицита и когнитивной дисфункции. Летальность во время операции встречается в 0,46–1,5% случаев [28; 84; 160; 161; 224]. Причинами осложнений являются интраоперационное нарушение кровоснабжения мозга, тромбоз эмболии, спазмы церебральных артерий [156]. Недавние исследования Во М et al. (2006) показали, что в период от 3 до 44 месяцев послеоперационного наблюдения когнитивная дисфункция возникла у 9-50% пациентов [59; 215].

Schneider JR и соавт. сообщили о результатах КЭАЭ у пожилых пациентов с использованием база данных Общества сосудистой хирургии с 2003 по 2015 гг. Пожилых пациентов (старше 80 лет), которые прошли КЭАЭ сравнили с 35 303 молодыми пациентами. Неврологические осложнения и периоперационный инфаркт миокарда были чаще у пожилых людей, особенно которых выписывали в реабилитационные учреждения. Выживаемость через 30 дней и 1 год была ниже в группе старше 79 лет. Поэтому исследователи рекомендовали отбирать пациентов для КЭАЭ с сохранной интеллектуальной функцией и ожидаемой высокой продолжительностью жизни [66; 86; 208].

В связи с этим поиски возможных периоперационных нейропротективных методик особенно у пожилых пациентов при операциях на сонной артерии относятся к одному из актуальных вопросов современной анестезиологии-реаниматологии.

1.1 Современные представления об этиопатогенезе когнитивной дисфункции после операции каротидной эндартерэктомии. Периоперационные факторы риска

Чаще всего нет одного главного предиктора в развитии когнитивных нарушений после операции КЭАЭ. Это комплекс, который включает в себя следующие моменты: возраст старше 70 лет, наличие депрессивных нарушений, сердечной недостаточности, постоянной алкоголизацией, использование психотропных препаратов, длительное нахождение в условиях ОРИТ, снижения слуха, зрения. [27; 47].

У части пациентов когнитивные нарушения есть уже на догоспитальном этапе, что способствует развитию когнитивной дисфункции и делирия в послеоперационный период [154].

Неоднозначны факты о связи послеоперационных нарушений со стороны нервной системы с наличием сопутствующих заболеваний разной степени тяжести. Предрасполагающим к развитию когнитивной дисфункции после операции, кроме патологии ЦНС, являются сердечно-сосудистые, респираторные заболевания, распространенный атеросклероз, сахарный диабет [83; 114; 128; 173; 214].

Доказана прямая связь развития когнитивной дисфункции и длительности анестезии[172]., Smith С. и соавт. выявили связь развития когнитивных нарушений с объемом хирургического вмешательства [216].

По данным Pisani М.А. и соавт. (2007) применение препаратов бензодиазепинового ряда увеличивает риск развития делирия в послеоперационный период в три раза [192]. По данным ряда авторов, пропофол может спровоцировать развитие делирия в послеоперационный период, хотя и в меньшей степени [169]. Опиоидные препараты могут способствовать развитию делирия после операции при использовании для седации и/или в комбинации с бензодиазепинами или пропофолом [181]. В некоторых исследованиях доказано, что применение альфа-симпатомиметических медикаментов снижало риск наступления делирия, образование провоспалительных факторов и способствовало

восстановлению нарушенных когнитивных функций. Большое количество исследований проведено с препаратом дексмететомидин [69; 87] и клонидин [181].

Безусловно, одним из наиболее значимых факторов развития когнитивных и неврологических нарушений при операциях КЭАЭ является нарушение перфузии головного мозга при вынужденном пережатии сонной артерии [230]. Во время этого этапа операции полушарие мозга на стороне операции получает кровоснабжение за счет контралатеральной сонной артерии и позвоночных артерий через виллизиев круг. Пережатие сонной артерии во время основного этапа операции приводит к метаболическим и функциональным нарушениям головного мозга, вследствие которых развивается когнитивная дисфункция различной степени тяжести. Степень повреждающего действия ишемии определяется глубиной и длительностью гипоперфузии мозга [1; 29; 33].

Таким образом, одной из основных задач при анестезиологическом обеспечении таких операций является минимизация гипоперфузии мозга и ее последствий.

1.2 Способы оценки функционального состояния ЦНС в периоперационном периоде

Способы оценки функционального состояния ЦНС и мозгового кровообращения неинвазивными методами является основной проблемой в каротидной хирургии. У различных способов оценки кислородного снабжения головного мозга во время операции на ВСА есть определенные проблемы, которые ограничивают получение достоверных данных. [15].

1.2.1 Нейropsychологическое тестирование: шкалы MMSE, MOCA

MMSE и MOCA - краткие когнитивные скрининговые тесты с диапазоном оценок от 0 до 30 баллов. Пункты MMSE (короткая структурированная шкала оценки когнитивных функций) включают ориентацию, внимание, память, отзыв, наименование объектов, следование устным и письменным командам, написание предложения и копирование фигуры.

MMSE широко используемый тест для выявления познавательных расстройств в клинических условиях. Однако тест может пропустить в некоторых случаях делирий [221]. Исследование, проведенное с использованием шкалы MMSE, позволяет найти изменения с течением времени, оценить динамику когнитивных нарушений [9]. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит.

Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

- 28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;
- 24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;
- 20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;
- 11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;
- 0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

При оценке результатов тестирования имеет значение возраст, пол, образование, профессию, состояние слуха и зрения, а также физическое состояние пациента. При результате теста менее 24-25 баллов чувствительность 79%, а специфичность 88% [9].

Балл более 25 не позволяет исключить энцефалопатию. Пациенты моложе 70 лет, с легкой деменцией и высокообразованные могут набрать много баллов. Наоборот, у лиц пожилого возраста с низким уровнем образования применение теста может вести к ложноположительному результату. Основным показателем является оценка результатов теста в динамике [9; 228].

MOCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций была разработана для быстрой оценки местных способностей при умеренной

когнитивной дисфункции. Тест оценивает: память, способность оперативной деятельности мозга (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), функцию речи (называние животных), способность выполнять последовательные комплексы движений и совершать целенаправленные действия (нарисовать кубик, часы с заданным временем). Система оценки не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от набранного балла. В исследовании Carson N. (2018) было установлено, что пограничное значение теста MoCA, составляющее 23 балла, а не предложенное ранее значение 26, снижает частоту ложноположительных результатов и имеет более надежную диагностическую ценность и точность [72; 80; 177]. Есть данные, что тест МОСА лучше выявляет легкие когнитивные нарушения у пациентов старше 60 лет, чем MMSE [23; 53; 121].

1.2.2 Особенности интраоперационного мониторинга функционального состояния головного мозга: церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография, ретроградное давление

Проблема интраоперационного мониторинга достаточно широко изучается [4]. По данным недавнего мета-анализа установлено, что церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография (ТКД) и другие методы интраоперационного мониторинга могут быть чувствительными и иметь высокую ценность во время процедур КЭАЭ [162; 163]. Исследования, направленные на сравнение методов интраоперационного мониторинга в выявлении церебральной ишемии для распознавания потребности во временном шунте на основном этапе операции показали высокую достоверность церебральной оксиметрии и ТКД. Клинические исследования описывают высокую эффективность метода тройной оценки (комбинация ТКД, церебральной оксиметрии и тестов на пробуждение) в обнаружении симптомов ишемии головного мозга [44; 146].

ТКД является одним из современных методов мониторинга мозгового кровообращения, проводимым без инвазии, а также который дает постоянную

информацию о скорости кровотока в горизонтальном сегменте средней мозговой артерии (СМА) и других базальных артериях. Значения систолической скорости кровотока в норме по внутренней сонной артерии находятся в диапазоне от 50 до 80 см/сек. Критическим уровнем считается показатель скорости кровотока в средней мозговой артерии 20 см/сек. Если скорость выше 20 см/сек, пациент скорее всего спокойно перенесет основной этап операции [25; 165; 166].

Наиболее распространенным методом оценки ишемии мозга при КЭАЭ является измерение ретроградного давления в сонной артерии дистальнее места окклюзии. Мнения ученых расходятся относительно безопасного уровня ретроградного давления и возможностях влияния на него [26]. Многие считают критическим порогом значения ретроградного давления считают ниже 40 мм.рт.ст. [41; 65].

Наиболее распространенной методикой оценки мозгового кислородного баланса и кровотока является церебральная оксиметрия [6; 7; 38; 46; 187]. Церебральная оксиметрия позволяет своевременно обнаружить мозговую гипоксию и/или ишемию неинвазивно и в режим постоянного мониторинга [96; 166; 171]. Результаты исследования дают возможность принять меры профилактики и лечения, оценить эффективность в течение периоперационного периода [16; 76; 78; 112; 232]. Измерение региональной сатурации (rSO₂) позволяет оценить кислородное обеспечение мозга в интраоперационный период с обеих сторон. Динамика rSO₂ на этапе пробного пережатия ВСА при КЭАЭ отражает эффективность коллатерального кровообращения и толерантность мозга к гипоперфузии, что помогает в решении об установке временного шунта [5; 178].

Церебральная оксиметрия имеет прямую корреляционную связь с линейной скоростью мозгового кровотока и данными электроэнцефалографии [31; 135]. В ряде исследований предлагается оценивать оксиметрию на уровне яремных луковиц (определяя доставку и потребление кислорода). Объединение нескольких методов («мультимодальный мониторинг») может дать более точную общую картину [99].

Важными являются первичный уровень региональной сатурации менее 50% или изменение в динамике на 25%, что является факторами риска развития неврологических осложнений [96; 119; 139]. При регистрации снижения rSO₂ во время пережатия ВСА уже больше чем на 15% от исходного значения или ниже 50% целесообразно принять меры по улучшению кровотока в оперируемом полушарии головного мозга [22]. В рандомизированном проспективном исследовании Casati A. et al. (2005) выявлена высокая корреляционная связь между снижением rSO₂ и развитием когнитивной дисфункции после операции [71]. Во время пережатия сонной артерии чрезмерное повышение артериального давления не является необходимым для обеспечения адекватного уровня церебральной сатурации [1; 150; 167; 168]. Гипертензия может усугубить состояние пациента, особенно с сопутствующей кардиальной патологией [94].

В недавнем исследовании Kamenskaya OV (2017) было установлено, что снижение rSO₂ на 20% или более во время пережатия ВСА приводит к 10-кратному увеличению риска ишемического инсульта и 8-кратному увеличению риска когнитивной дисфункции [133].

Таким образом использование мониторинга состояния кислородоснабжения и кровообращения головного мозга позволяет вовремя зафиксировать возникновение ишемии мозга и скорректировать тактику ведения пациента.

1.2.3 Белок S100B - ранний маркер повреждения ЦНС

Белок S100 был открыт Moore W.W. в 1965 году как фракция глиальных белков, которые продуцируются главным образом астроцитами [2; 174].

В различных мировых исследованиях много сведений о роли биохимических маркеров повреждения тканей головного мозга [116; 117]. У пациентов с повреждением глии своевременное определение содержания белка S100B в крови отражает степень нейроповреждения. Измерение данного белка можно использовать для мониторинга и для прогнозирования течения заболевания. Некоторые авторы указывают на прогностическую значимость увеличения S100B

в крови в определении исходов реанимационных пациентов [45; 54; 106; 108; 188; 189; 190].

Увеличение белка S100B в крови и ликворе зафиксированы после черепно-мозговой травмы, инсульта или интоксикации организма [63]. На уровень S100B в периоперационном периоде может влиять препарат, используемый для наркоза [74]. Высокий уровень S100B в сыворотке крови выявляется при послеоперационном делирии, септической энцефалопатии, и связан с более длительным сроком госпитализации [10; 75; 118].

Даже минимальные когнитивные нарушения после операции КЭАЭ проявляются в увеличении уровня S100B в крови [43; 70]. В исследовании уровня белка в периоперационном периоде в кардиохирургии при различных хирургических тактиках (с искусственным кровообращением и без него) не было получено достоверных различий [61]. Изучение концентрации белка S100B в сыворотке крови во время операции и динамики в послеоперационном периоде является одним из перспективных направлений в области нейропротекции [200; 204].

1.3 Особенности анестезиологического обеспечения операций на сонных артериях

На данный момент не существует четких рекомендаций по анестезиологическому обеспечению операций на сонных артериях [92; 101; 161; 217; 223]. В настоящее время анестезиологическая тактика проведения операции на сонных артериях включает общую анестезию и местную. Преимущество региональной анестезии в том что пациент остаётся в сознании и может контактировать с врачами. Тем временем выбор метода защиты головного мозга ограничен лишь использованием временного внутриартериального шунта, инфильтрацией каротидного синуса местным анестетиком [184; 157]. В условиях ОА подбор нейропротекции шире: управляемая артериальная гипертензия, гипотермия, гипер-гипокапния, фармакологическая защита [14; 97; 115; 217].

Тотальная внутривенная анестезия пропофолом или ингаляционная анестезия севофлюраном либо десфлюраном являются наиболее распространенными методами анестезии, которые способствуют нейропротекции двумя путями: снижение метаболизма головного мозга и фармакологическое preconditionирование. Исследования, сравнивающие эффекты севофлюрана, десфлюрана и пропофола при КЭАЭ противоречивы [102; 129; 132; 211].

В ряде исследований изучали блокаду шейного сплетения без использования препаратов общей анестезии, позволяющую использовать динамический неврологический контроль во время операции. Ряд авторов из-за опасности развития осложнений («мозаичная блокада», развитие острой церебральной ишемии, дыхательной недостаточности вследствие блокады диафрагмального нерва, кровотечение) предлагают применение блокады шейного сплетения на фоне общей анестезии в условиях ИВЛ. Региональное обезболивание обладает небольшим минусом - это эмоциональный дискомфорт и сознательное «присутствие» пациента на операции. Тем не менее, существует много доказательств того, что региональная анестезия - независимый фактор снижения частоты осложнений после КЭАЭ [92; 184].

Широкое распространение в хирургии получили такие анестетики, как севофлюран и с 2012 г в российской практике стал доступен десфлюран, обладающие схожими свойствами. Десфлюран особенно эффективен в контексте Fast-Track хирургии («хирургии быстрого пути») – мультимодальной стратегии, позволяющей уменьшить стрессовые реакции и сократить время, необходимое для полного восстановления пациента [34; 35; 48; 169]. Десфлюран позволяет проводить раннее восстановление когнитивной функции [90] и быстрый перевод пациента из послеоперационной палаты в профильное отделение (в среднем на 25 мин) [57].

При КЭАЭ анестезия севофлюраном может сохранить оксигенацию в контралатеральном полушарии, подавить асимметрию оксигенации и перфузии

головного мозга и улучшить послеоперационное состояние когнитивных функций по сравнению с анестезией пропофолом [144].

В исследовании J. E. Heavner и соавт. (2003), а также D. Rortgen и соавт., по данным проведенных тестов в данных работах более выраженная когнитивная дисфункция, а также более длительное восстановление отличалась у больных из группы севофлюрана в сравнение с десфлюраном. Они чаще отмечали нарушения памяти и скорости реакции [107; 108; 122; 202].

При наличии возможности выбора между несколькими современными препаратами со схожим механизмом действия важно анализировать преимущества каждого из них для индивидуального подхода к пациенту. Севофлюран предпочтителен при необходимости минимизировать влияние на гемодинамику и сердечный ритм [100; 124; 218]. Диастолическая функция желудочков сердца лучше восстанавливается при использовании десфлюрана [219]. Десфлюран меньше вызывает вазодилатацию [58]. Описаны случаи гиперактивации симпатoadреналовой системы при дозах десфлюрана 1,0–1,5 МАК [86].

1.4 Нейропротекция в периоперационном периоде

В настоящее время известно большое количество как лекарственных препаратов, так и физических методов, обладающих нейропротекторными свойствами.

Nussmeier N.A. с соавт. показали эффект препаратов барбитуровой кислоты как нейропротектора еще в 1986 году [179].

Нимодипин, L - изомер блокаторов кальциевых каналов, продемонстрировал нейропротективный эффект в исследованиях у пациентов с ишемическими инсультами и субарахноидальными кровоизлияниями [56; 93; 104; 191; 199].

В исследовании Royle CF (2011) получено, что при применении десфлюрана снижается частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции. В данном исследовании когнитивная дисфункция была выше в группе пропофола, однако

через 3 месяца разница между пациентами по когнитивной функции не была установлена [205].

Ксенон - антагонист NMDA-рецепторов. В экспериментах у животных ксенон уменьшал неврологические и когнитивные осложнения. Лечение ксеноном значительно уменьшало вторичные повреждения мозга, улучшало кратковременную вестибуло-моторную функцию и предотвращало развитие дефицита памяти в раннем периоде после травматического повреждения головного мозга [67; 127].

Рассматриваются потенциальные нейропротекторные свойства ацетилсалициловой кислоты [98], высокоэнергетических субстратов, таких как фруктозо-1,6-бисфосфат [201], статинов, лидокаина, сульфата магния и кетамина [236].

Еще одним способом интраоперационной защиты мозга при КЭАЭ является регулярное использование управляемой артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление больше 90 мм рт ст) с помощью инфузии малых доз катехоламинов для поддержания уровня мозговой перфузии и уменьшения потребности во временном шунте [25; 115; 138; 150].

В исследовании E.J. Neyer (2014) продемонстрировано, что при краткосрочной окклюзии ВСА искусственное повышение артериального давления более двадцати процентов от исходного уровня сопровождалось низким риском развития дисфункции в послеоперационном периоде [111].

1.4.1 Методики прекондиционирования

В 1952 г Гансом Селье было показано, что адаптация к одному экстремальному воздействию может обеспечивать повышение толерантности организма и к другим экстремальным факторам, феномен получил название «перекрёстный эффект адаптации» [32; 176].

Существует большое количество вариантов защиты органов от ишемическо-реперфузионного повреждения [203]. К прекондиционированию относятся

различные методики: ишемическое, гипоксическое, гипероксическое, физическое, фармакологическое, по срокам выделяют раннее или позднее, по области воздействия выделяют системное, локальное, дистантное, по длительности и количеству эпизодов прекондиционирования, по составу газовых смесей: летучие анестетики, 3-14% O₂ - при гипоксическом методе; 35-100% O₂ – при гипероксическом методе; норма/гиперкапния. [11; 13; 14; 17; 18; 117; 185; 186; 230].

Под медикаментозным прекондиционированием понимают преходящие благоприятные изменения в органах и тканях, вызываемые активизацией быстрых эндогенных адаптивных процессов во время кратковременного периода тяжелой ишемии и реперфузии, которые защищают органы во время последующих ишемических эпизодов [145].

Известно, что различные виды кратковременного гипоксического воздействия (гипоксическая, циркуляторная, гемическая и тканевая гипоксия) оказывают нейропротекторный эффект в ранние сроки глобальной ишемии [7].

Большинство авторов считает, что феномен ишемического прекондиционирования впервые был открыт в миокарде [164; 175]. Однако Dahl и Balfour [1964] установили, что короткий эпизод глобальной аноксии может значительно увеличить продолжительность жизни крыс при последующей длительной аноксии. В мозге прекондиционированных животных медленнее снижалась концентрация АТФ, что могло быть обусловлено стимуляцией анаэробного гликолиза [81].

В работе Kitagawa et al. (1990) ишемию мозга в экспериментальной модели (на гиппокампе песчанок) создавали путём пережатия сонных артерий на 5 минут, что являлось причиной гибели нейронов. Было показано, что кратковременное влияние ишемии недопускало гибели нейронов при дальнейшей глобальной ишемии. Так, если время прекращения кровотока уменьшали до двух мин, то это только снижало содержание АТФ и нарушало синтез белка в головном мозге, но не приводило к гибели нейронов. Если за 24 или 48 ч до 5-ти минутной ишемии вызывали дополнительную ишемию продолжительностью 2 мин, то большинство

нейронов области оставалось живыми [30; 37; 140; 193]. Вероятнее всего защитным механизмом является подавление воспалительного ответа, уменьшение перекисного окисления липидов и апоптоза нейронов посредством ингибирования ядерного фактора-кВ и модулируя экспрессию каспазы-3 [209; 226].

Впоследствии феномен ишемического прекондиционирования был воспроизведен в моделях гипоксии/ишемии на нейронах других уязвимых образований мозга различных животных (неокортексе, стриатуме), как *in situ*, так и *in vitro* [105; 120; 137; 152; 194; 212].

Способность краткосрочной гипертермии защищать мозг от последующей очаговой ишемии была описана Chopp et al. в 1989 году [77].

Дистантное ишемическое прекондиционирование является широко обсуждаемым методом, эффективность которого противоречива. [82; 222] У кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, дистантное прекондиционирование не повлияло на нейрональное повреждение и неврологический исход [13]. Феномен ишемического прекондиционирования обеспечивается эндогенными системами защиты органов от повреждающих факторов. Механизмы действия ишемического прекондиционирования практически те же, что и эндогенной нейропротекции – снижение энергетических потребностей клетки, угнетение активности ионных каналов, противовоспалительное действие, торможение апоптоза [210; 213].

1.4.2 Анестетическое прекондиционирование

Феномен анестетического прекондиционирования открыт и активно исследуется на протяжении последних 15 лет [73]. Суть явления заключается в попытке фармакологическими препаратами воспроизвести эффект ишемического прекондиционирования [109; 195].

Препараты для ингаляционной анестезии оказывают прекондиционирующий эффект на головной мозг, что доказано во многих исследованиях [134; 141; 234]. В последнее время появляется все больше данных, что севофлюрану присущи

защитные свойства по отношению не только к миокарду, но и другим внутренним органам: почкам, нервной ткани [11; 12; 183].

Суть метода фармакологического прекондиционирования головного мозга заключается в использовании до момента наступления ишемии определенных препаратов, к которым относятся в первую очередь галогенсодержащие анестетики (севофлюран, десфлюран и другие) [24; 85; 137; 202].

В разное время было показано, что «прекондиционирующим» эффектом обладают, в той или иной степени, все галогенсодержащие анестетики (галотан, изофлюран, десфлюран) [180; 207; 225].

Ранее было показано, что у взрослых крыс отмечается меньший объем инфаркта мозга и лучшее неврологическое восстановление (по оценке на 14 или 28 день после ишемии головного мозга), если ингалировать 1,8 об.% изофлюрана (1,4 МАК) в течение 50-минутной перед 80-минутной окклюзией средней мозговой артерии [206]. Эти данные доказывают, что изофлюран обеспечивает долгосрочную нейропротекцию. Недавние исследования показали нейропротективные свойства севофлюрана после очаговой церебральной ишемии [182]. Конечной целью в каскаде реакций, инициированных ишемией, является неспецифическая митохондриальная пора, открытие которой приводит к выбросу факторов, вызывающих апоптоз, в первую очередь — цитохрома С. Предотвращение открытия митохондриальной поры защищает клетку от ишемического повреждения [130; 131].

Анестетическое прекондиционирование является многообещающей, принципиально новой стратегией, которая может быть успешно применена при операциях. Несмотря на то, что внутриклеточные механизмы, лежащие в основе анестетического прекондиционирования, остаются не до конца распознанными, протективные его свойства показаны во многих исследованиях [11; 14; 73; 185; 186; 219].

Исследования Zeng S. и соавт. (2004), посвященные защитным эффектам ингаляционных анестетиков на моделях фокальной ишемии мозга крыс и культур нейронов при кислородно-глюкозной депривации. Полученные авторами

результаты однозначно показывают, что 30-минутная ингаляция 1,5 МАК изофлюрана или севофлюрана перед 90-минутной окклюзией средней мозговой артерии уменьшает зону инфаркта на 50—60%, а 30-минутная экспозиция культуры нейронов с такой же концентрацией анестетиков двукратно увеличивает количество нейронов, переживших 15-минутную аноксию [184; 234].

Показано, что острая фаза защиты при анестетическом прекондиционировании зависит от концентрации анестетика. При изучении изофлюрана максимальная защита проявляется при экспозиции 2 об.% в течение 20 минут [233; 235]. Предварительная экспозиция анестетика также улучшает долговременные неврологические исходы у новорожденных крыс [234]. В защиту включены сигнальные молекулы (активные формы кислорода и азота [205]), внутриклеточный ион кальция [55], митоген-активируемая протеинкиназа [235], фактор индуцированный гипоксией HIF-1 α [151] и индуцибельная синтаза оксида азота [130; 151].

В 2007 году впервые было продемонстрировано применение изофлюрана для посткондиционирования (во время реперфузии) после 90-минутной остановки кровотока в средней мозговой артерии в СМА, которое улучшило состояние ЦНС грызунов [148]. На сегодняшний день насчитывается менее десяти исследований доказывающих нейропротекторный эффект посткондиционирования ингаляционными анестетиками [42; 236].

Севофлюран и пропофол имеют разные энергетические механизмы на митохондриальном уровне при прекондиционировании. Севофлюран напрямую влияет на синтез АТФ посредством регуляции цитохром С оксидазы (комплекс IV) и синтазы, так что защитные эффекты севофлюрана в ишемических условиях связаны с его энергосберегающим эффектом. Механизмы прекондиционирующего эффекта севофлюрана объясняются главным образом защитой от последствий ингибирования цепи переноса электронов во время ишемии, то есть защитой от образования активных форм кислорода, перегрузки клеток кальцием и истощения АТФ [42].

Молекулярными мишенями пропофола являются также регуляция целостности митохондриальной мембраны и цитохрома С, коннексина, транскрипции ДНК. Но было показано, что во время ишемии-реперфузии цитохром С отсоединяется от внутренней митохондриальной мембраны, вызывая потерю дыхательной активности, а пропофол играет важную роль в митохондриальной локализации цитохрома С и в поддержании потенциала митохондриальной мембраны. Пропофол улучшает когнитивные функции после КЭАЭ, что связывают со снижением показателей ишемического повреждения головного мозга благодаря антиоксидантному эффекту [132].

Результаты исследования F. Sedlic et al., (2009) заключаются в том, что десфлюран индуцирует большую выработку активных форм кислорода, большую разобщенность митохондрий и демонстрирует тенденцию к большей защите кардиомиоцитов, чем севофлюран [211]. С другой стороны, в исследовании Lee HT (2004) было показано, что десфлюран менее эффективен, чем изофлюран для защиты от ишемии-реперфузии почек крыс [147; 159; 198; 199].

По данным Schoen J. и соавт. (2011) анестезия на основе севофлюрана снижает длительность послеоперационной когнитивной дисфункции [208]. При КЭАЭ анестезия севофлюраном нивелирует асимметрию церебральной перфузии, улучшает оксигенацию контралатерального полушария и снижает риск послеоперационной когнитивной дисфункции. В исследовании Образцова М.Ю. (2017) после пережатия сонной артерии наблюдали снижение rSO₂ на стороне вмешательства в группе ингаляционной анестезии. На контралатеральной стороне rSO₂ транзиторно уменьшилась в группе ТВА. Изменения по тесту МОСА через сутки после операции коррелировали со снижением rSO₂ на ипсилатеральной стороне в группе ТВА. На 5-е сутки после КЭАЭ когнитивные функции были выше в группе ингаляционной анестезии [21].

Десфлюран расширяет сосуды головного мозга, повышая мозговой кровоток и внутричерепное давление в условиях нормального АД и нормокапнии [20; 64; 157; 196]. Десфлюран не нарушает ауторегуляцию сосудов головного мозга [88; 123; 126; 136; 158; 179].

Влияние десфлюрана на мозговой кровоток частично зависит от уровня системного АД. Если АД во время анестезии повышается, то и мозговой кровоток увеличивается в результате вазодилатации [20; 52]. В исследовании Bedforth N.M (2000) увеличивали концентрацию десфлюрана с 7,2 до 10,8% (1-1,5 МАК) и измеряли линейную скорость мозгового кровотока, используя транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии. Наблюдали уменьшение линейной скорости мозгового кровотока при снижении системного АД [52]. В исследовании Ornstein и соавт. не получено данных, свидетельствующих о повышении мозгового кровотока при использовании десфлюрана [179]. Десфлюран при концентрации менее 1 МАК не вызывал значительного увеличения мозгового кровотока по сравнению с изофлюраном. При повышении концентрации десфлюрана более 1 МАК мозговой кровоток увеличивался на 17% по сравнению с аналогичной дозой изофлюрана [113]. Десфлюран снижает метаболизм в мозговой ткани [20]. Lenz и соавт. определили, что при концентрации 1 и 2 МАК десфлюран способствовал снижению потребления глюкозы мозгом на 52 и 62%, соответственно [149]. Известно, что десфлюран уменьшает потребность мозга в кислороде [20].

1.5 Ранняя активизация пожилых пациентов как метод предупреждения развития осложнений со стороны ЦНС

За последние десятилетия количество операций у больных пожилого возраста (в том числе и операций на магистральных сосудах) значительно увеличилось. Это связано, прежде всего, с достижениями в подходах и технике анестезии, средствах защиты головного мозга, а также подготовке больного к операции и послеоперационном ведении [1]. Активное внедрение современных методов лечения привело к уменьшению сроков госпитализации, быстрому выздоровлению и восстановлению трудоспособности оперируемых пациентов. В результате поиска эффективных методов лечения хирургических больных с минимальным риском возникло понятие — Fast track («быстрый путь», ускорение

различных этапов лечебного процесса), или ERAS (early rehabilitation after surgery — ранняя реабилитация после операции) [3; 153].

Основные модифицируемые факторы риска развития когнитивной дисфункции связаны с больничной средой. Традиционно хирургических пациентов наблюдали в условиях постельного режима, а реабилитацию откладывали на длительный срок после операции, когда степень боли была снижена, чтобы позволить пациенту участвовать в физической реабилитации. Эта пассивная роль пациента была пересмотрена в последние годы. Периоперационное обезболивание изменилось от в основном опиоидной анестезии к более щадящему мультимодальному подходу, который оказывает положительное влияние на сохранность ментальных функций, особенно у пожилых пациентов. Другими возможными патофизиологическими факторами развития дисфункции сознания являются нарушение сна и циркадного ритма [142].

Программа оптимизации периоперационного периода «fast-track» применяется с целью минимизации проявлений операционно-анестезиологического стресса, снижения риска послеоперационных осложнений, сокращения сроков пребывания больных в стационаре. Fast-track протокол с ранней мобилизацией, мультимодальной анальгезией с минимально-достаточным количеством опиоидных препаратов и наименьшей длительностью пребывания пациентов в ОРИТ и в стационаре, по-видимому, полезны для сохранения когнитивных способностей у пожилых людей. Тем не менее, конкретные механизмы все еще должны быть выяснены [35; 142].

Пожилые пациенты после операции в условиях анестезии десфлюраном способны более эффективно проводить реализацию протокола fast-track и имеют более высокий уровень когнитивной функции, чем пациенты в группе анестезии севофлюраном [219].

Особой медико-социальной проблемой является послеоперационная когнитивная дисфункция, 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 [88; 95].

В рандомизированном исследовании у женщин, проходящих лапароскопическую холецистэктомию, исследователи сравнили пропофол с севофлюраном по результатам различных когнитивных тестов, которые показали значительно лучшие результаты в группе севофлюрана до 4 ч после операции. Эти данные отличаются от результатов исследования пациентов амбулаторной хирургии с анестезией на основе пропофола или севофлюрана: нет разницы в скорости прохождения и результативности когнитивных тестов уже ко второму часу после операции. Разницы по когнитивным тестам при анестезии севофлюраном или десфлюраном обнаружить не удалось. В другом исследовании у пациентов после операции на груди также не было разницы в скорости восстановления когнитивного статуса при анестезии пропофолом или десфлюраном, пациентов оценивали через 2, 20 и 48 часов. Что интересно, только около 50% пациентов полностью восстановились за 2 часа [197].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени нет единого мнения об интраоперационной тактике анестезиологического обеспечения и профилактики когнитивной дисфункции в хирургии сонных артерий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных

В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включено 150 больных в возрасте от 70 до 85 лет, перенесших операцию каротидной эндартерэктомии в ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), УКБ №1, г. Москва в 2015-2018 гг. Исследование выполнено в отделении анестезиологии-реанимации и одобрено локальным этическим комитетом (Протокол №03-17 от 19.04.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

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: Сев - севофлюран, Дес - десфлюран, Проп - пропофол, СевПре - прекондиционирование севофлюраном, ДесПре - прекондиционирование десфлюраном, ОНМК - острая недостаточность мозгового кровообращения, ИМТ - индекс массы тела; различие между группами недостоверно, критерий Крускала-Уолиса					

Все пациенты, включенные в исследование, были старше 70 лет, то есть пожилого и старческого (75-90) возраста по классификации ВОЗ. Большинство пациентов имели высшее образование, хотя уже 10-20 лет не занимались трудовой деятельностью. У 90 (65,7%) пациентов поражение магистральных артерий носили мультифокальный характер, при этом достоверной разницы в группах не было отмечено ($p>0,05$). Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, скорректированной медикаментозно. При наличии сопутствующей кардиальной патологии, пациенты проходили коронарографию и, при необходимости, стентирование. 42 (30,7%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда без достоверных отличий в группах ($p>0,05$). Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей наблюдалось у 48 (35%) пациентов, при этом достоверного различия между группами не отмечено ($p>0,05$). Пациентов с сахарным диабетом было 31 (20,7%), которые получали таблетированные гипогликемические препараты, при этом достоверной разницы в группах выявлено не было ($p>0,05$). Гипотензивные и гипогликемические препараты пациенты получали регулярно, без перерыва на операционные сутки. До операции и после операции пациентов с сахарным диабетом осматривал эндокринолог. Статистически значимых различий в распределении пациентов по группам не выявлено.

Критерии включения:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
2. Возраст старше 70 лет
3. Пол: мужской и женский
4. Наличие гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза одной или обеих внутренних сонных артерий $\geq 70\%$
5. Наличие односторонней или двусторонней гемодинамически значимой патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА)

6.Окклюзия ВСА с одной стороны без гемодинамически значимого поражения артерии с контралатеральной стороны

Критерии исключения:

- 1.Отказ пациента от участия в исследовании
- 2.Перенесенный ОНМК сроком менее 6 месяцев
- 3.Декомпенсированная хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма
- 4.Декомпенсированный сахарный диабет
- 5.Хроническая сердечная недостаточность более III ФК по классификации NYHA
- 6.Онкозаболевание в анамнезе
- 7.Верифицированные системные васкулиты
- 8.Лимфопролиферативные заболевания
- 9.Боковой амиотрофический склероз
- 10.Болезнь Альцгеймера
- 11.Необходимость в одновременной коррекции коронарного и каротидного бассейнов

Конечные точки

Первичная конечная точка: частота развития когнитивной дисфункции и/или делирия в ранний послеоперационный период (первые 7 дней после операции).

Вторичная конечная точка: предикторы когнитивной дисфункции и делирия в раннем послеоперационном периоде, уровень белка S100B в периоперационном периоде.

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.

2.2 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, они были исключены из анализа.

В первой группе (n=33) для поддержания анестезии использовали севофлюран в дозировке до 1,3 МАК в течение операции (Сев). Во второй группе (n=34) пациентов использовали десфлюран для поддержания анестезии в течение всей операции в дозировке до 1,3 МАК (Дес). В третьей группе (n=31) для поддержания анестезии использовали пропофол в дозировке 2 мг/кг в течение операции (Проп). В четвертой группе (n=18) использовали методику анестезии севофлюраном с маневром прекондиционирования на этапе хирургического доступа к сонной артерии в дозировке до 2 МАК (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 (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 характеристик и показателей, которые признаны в качестве факторов, влияющих на исход операции. 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.



Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Методы исследования на этапах лечения:

I. Предоперационный периода

1. Исходная оценка психоневрологического статуса (описаны в 2.4.1)
2. Измерение уровня белка S-100 β в сыворотке крови
3. Общепринятая предоперационная подготовка

II. Интраоперационный период

- Ингаляционная анестезия (Севофлюран/Десфлюран)
- Ингаляционная анестезия с preconditionированием (Севофлюран/Десфлюран)
- Тотальная внутривенная анестезия

1. Мониторинг кислородного баланса (описан в 2.5.2)

2. Оценка изменений церебральной сатурации, транскраниальной доплерографии в течение основного этапа операции
3. Оценка изменения ретроградного давления при пережатии ВСА
4. Оценка изменений системного артериального давления во время основного этапа операции

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
5. Оценка времени возобновления 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

IV. Статистический анализ данных

Методы статистического анализа описаны ниже (2.6)

2.3. Техника анестезии и интраоперационной нейропротекции

Всем больным выполнена плановая первичная операция каротидная эндартерэктомия. Показанием к операции послужил стенозирующий атеросклероз ВСА (более 70% просвета сосуда). По классификации операционно-анестезиологического риска МНОАР больные отнесены к третьей степени, по

классификации ASA (Американского общества анестезиологов) больные отнесены к третьему классу.

Хирургическое вмешательство у пациентов не различалось по характеру.

Вечером накануне операции с целью премедикации пациентам назначали 1 мг феназепама, а перед началом операции вводили 0,1% раствор атропина 0,01 мг/кг.

В группе Сев с целью индукции применяли пропофол в дозировке 0,5–2 мг/кг, фентанил 200 мкг болюсно. Интубация трахеи проводили в условиях миорелаксации цисатракурия бесилатом в дозировке 0,02 мг/кг. Поддержание анестезии в 1-ой группе проводили путем ингаляции севофлурана в концентрации до 1,3 МАК, со скоростью потока свежего газа 4 л/мин и инфузии фентанила 2 мкг/кг/ч. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением цисатракурия бесилата (0,02 мг/кг).

В группе Дес для индукции применяли пропофол в дозировке 0,5–2 мг/кг, фентанил 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации нимбексом в дозировке 0,02 мг/кг. Поддержание анестезии проводили путем ингаляции десфлурана в концентрации до 1,3 МАК, и скорости потока до 4 л/мин, инфузии фентанила 2 мкг/кг/ч. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением цисатракурия бесилата (0,02 мг/кг).

В группе Проп для индукции применяли пропофол в дозировке 0,5–2 мг/кг, фентанил 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации цисатракурия бесилатом в дозировке 0,02 мг/кг. Поддержание анестезии проводили путем постоянной инфузии пропофола со скоростью 4–8 мг/кг/ч и инфузии фентанила 2 мкг/кг/ч.

Группы больных, оперированных в условиях ингаляционной анестезии с применением анестетического прекондиционирования, описаны ниже (2.4.2, 2.4.3).

Во всех группах искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в режиме нормокапнии (дыхательный объем 6 мл/кг идеальной массы тела) с положительным давлением в конце выдоха +5 см вод. ст. Оценивали кислотно-основное состояние и газовый состав артериальной и венозной крови (трижды:

после интубации, до пережатия сонной артерии, после пуска кровотока по ВСА) [1].

В операционной всем пациентам была произведена катетеризация внутренней яремной вены под УЗИ наведением аппаратом SonoSite (FUJIFILM SonoSite Inc., USA) на ипсилатеральной стороне и катетеризация лучевой артерии, для мониторинга артериального давления (АД) [1]. Для обеспечения адекватной перфузии головного мозга всем пациентам на период пережатия сонной артерии среднее артериальное давление (СрАД) поддерживали на уровне 85-95 мм рт. ст. Перед основным этапом операции оценивали «реакцию на пробное пережатие сонной артерии», учитывая уровень ретроградного давления, динамику показателей церебральной оксиметрии и транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии (СМА). При уровне ретроградного давления в ВСА ниже 40 мм рт ст, снижении показателя церебральной оксиметрии ниже 60% или уменьшения доплерографических скоростных показателей кровотока более, чем на 50% создавали управляемую гипертензию с повторной оценкой показателей. Для поддержания системной гемодинамики во время основного этапа операции использовали инфузию норадреналина в дозировке 70 ± 20 нг/кг/мин. Умеренная артериальная гипертензия более 20-30% от исходного уровня не имела различий в исследуемых группах. Во время основного этапа операции ни у кого из пациентов не было показаний для использования временного шунта. Глубину анестезии оценивали по BIS (Bispectral index), который поддерживали на уровне 50-60 ед [1].

У каждого пациента оценивали длительность пережатия сонной артерии и длительность операции [1].

В конце операции, а именно в начале наложения швов на кожу, прекращали подачу анестетика (как ингаляционного, так и внутривенного), начинали подачу воздуха со скоростью 8 л/мин. Перед экстубацией измеряли различные временные интервалы, а именно: (1) время восстановления самостоятельного дыхания, (2) время спонтанного открывания глаз, (3) время до появления возможности выполнить элементарные команды, (4) время до экстубации [1].

2.4 Методики предоперационного прогнозирования когнитивной дисфункции и нейропротекции у пожилых больных в периоперационном периоде

2.4.1 Методика нейропсихологического тестирования

На дооперационном этапе все пациенты проходили тестирование по шкалам оценки когнитивной функции и психического статуса: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE, рисунок 2) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА, рисунок 3), согласно которым уровень умственных возможностей пациентов характеризуется суммарным клиническим баллом. Т Опросники, применяемые при проведение тестов MMSE и МОСА включают тесты, оценивающие функции ориентации, запоминания, внимание и счет, речь, конструктивный праксис. При неоконченном среднем образовании дается один балл дополнительно к результату. Возрастной нормой считается оценка 26 баллов и более. Накануне операции повторяли вопросы о текущем месяце и дне недели на момент операции. Оценка от 24 до 16 баллов соответствует легкому снижению когнитивных функций. Диапазон оценок от 25 до 26 баллов (максимальный показатель 30 баллов) свидетельствует о начальном, самом легком уровне снижения мнестико-интеллектуальных функций.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

ФИО _____

Дата _____


Проба	Оценка	Балл
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5	
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5	
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3	
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: - Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5	
5. Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3	
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3	
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3	
Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение	0 - 2	
3. Срисуйте рисунок 	0 - 1	
Общий балл:	0-30	

Рисунок 2 - Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____ Образование: _____ Дата рождения: _____
 Пол: _____ ДАТА: _____

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ ___/5		
				[] [] [] [] [] [] Контур Цифры Стрелки					
НАЗЫВАНИЕ									
							___/3		
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
		Попытка 1							
		Попытка 2							
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4			___/2		
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2					
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ			___/1		
		Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []					___/2		
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []							
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)			___/1		
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед	[] часы - линейка			___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории							
		Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	___/6	
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30	
Проведено: _____		перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12					

Рисунок 3 - Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА)

Перед операцией оценивали (1) время ответов на элементарные вопросы (имя, фамилия, возраст), (2) проводили «тест вычитания из 100», заключающийся в повторном вычитании одной и той же цифры «7» из 100 (100-7=93, 93-7=86, 86-7=79 и т.д.) [1].

По окончании операции, после экстубации (по общепринятым правилам) оценивали (1) время ответов на элементарные вопросы (имя, фамилия, возраст), (2) способность сделать глоток воды без поперхивания, а также (3) оценка «теста вычитания из 100», заключающийся в повторном вычитании одной и той же цифры «7» из 100 ($100-7=93$, $93-7=86$, $86-7=79$ и т.д.). Кроме того на операционном столе происходила первичная оценка когнитивной функции вопросами о текущем месяце и дне недели. При переводе из операционной в отделение реанимации всем пациентам проводили оценку степени активизации по модифицированной шкале Aldrete (Таблица 2) [1].

Таблица 2 - Модифицированная шкала Aldrete

Активность	Движения всеми конечностями по команде	2
	Движение двумя конечностями по команде	1
	Движения конечностями по команде отсутствуют	0
Дыхание	Глубокое дыхание, хороший кашлевой рефлекс	2
	Одышка	1
	Апноэ	0
Артериальное давление	В пределах 20 % от исходного	2
	В пределах <u>20-49%</u> от исходного	1
	В пределах 50 % и более	0
Сознание	ясное	2
	Пробуждение в ответ на стимул	1
	Сознание угнетено	0
SpO ₂	Более 92 %	2
	Более 90% на фоне <u>инсуффляции</u> кислорода	1
	Менее 90% на фоне <u>инсуффляции</u> кислорода	0

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) оценивали способность пациента находится в сидячем положении в течение 1 минуты без помощи персонала. При неуспешном тестировании повторная попытка проводилась каждые 15 минут до успешного выполнения теста. В ОРИТ для оценки степени остаточной седации применяли Ричмондскую шкалу агитации и седации (RASS), рисунок 4. Оценивали время нахождения в ОРИТ [1].

+4	Агрессивен	Пациент агрессивен, возникают эпизоды выраженного психомоторного возбуждения, возможно нанесение физического ущерба медицинскому персоналу
+3	Выраженная агитация	Пациент агрессивен, удаляет катетеры, зонды, дренажи, трубки
+2	Ажитация	Частая нецеленаправленная двигательная активность, «борьба» с респиратором при проведении ИВЛ
+1	Беспокойство	Пациент беспокоен, иногда испуган, но неагрессивен, а двигательная активность не имеет деструктивной направленности
0	Спокойствие и внимательность	
-1	Сонливость	Не достаточно внимателен, пробуждается на оклик отсроченно: открывает глаза, фиксирует взор более 10 секунд
-2	Легкая седация	Пробудим на оклик (открывает глаза, но фиксирует взор менее 10 секунд)
-3	Умеренная седация	Двигательная активность или открывание глаз в ответ на оклик без фиксации взора
-4	Глубокая седация	Нет реакции на оклик, но двигательная активность или открывание глаз на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители
-5	Отсутствие пробуждения	Нет реакции ни на оклик, ни на проприоцептивные и ноцицептивные раздражители

Рисунок 4 - Ричмондская шкала агитации и седации.

Повторную оценку когнитивной функции проводили на 1 и 3 сутки после операции.

2.4.2 Методика проведения прекондиционирования севофлюраном

В группе СевПре для индукции применяли пропофол в дозировке 0,5–2 мг/кг, фентанил 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации цисатракурия бесилатом в дозировке 0,15 мг/кг. Поддержание анестезии проводили путем ингаляции севофлюрана в концентрации до 1,3 МАК и инфузии фентанила 2 мкг/кг/ч. С целью прекондиционирования за 15 минут до пережатия сонной артерии МАК севофлюрана поднимали до 2,0 с увеличением скорости потока до 6 л/мин. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением цисатракурия бесилата (0,15 мг/кг).

2.4.3 Методика проведения прекондиционирования десфлюраном

В группе ДесПре для индукции применяли пропофол в дозировке 0,5–2 мг/кг, фентанил 200 мкг болюсно. Интубацию трахеи проводили в условиях миорелаксации цисатракурия бесилатом в дозировке 0,15 мг/кг. Поддержание анестезии проводили путем ингаляции десфлюрана в концентрации до 1,3 МАК и инфузии фентанила 2 мкг/кг/ч, за 15 минут до пережатия сонной артерии МАК десфлюрана поднимали до 2,0 с увеличением скорости потока до 6 л/мин. Мышечную релаксацию поддерживали болюсным введением цисатракурия бесилата (0,15 мг/кг).

2.4.4 Методика определения маркера нейроповреждения S100B

Исходной уровень белка S100B у каждого пациента оценивали перед операцией (этап 1), сразу после поступления в ОРИТ (этап 2), а также через сутки после операции (этап 3). Уровень белка S100B определяли методом электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 иммунотестами Elecsys S100. Метод был стандартизирован с использованием взвешенного белка S100 β/β. Для контроля качества был использован контроль PreciControl Universal.

Забор крови для определения концентрации S100B проводили из внутренней яремной вены в специальные стерильные вакуумные системы «BD Vacutainer®» с активатором свёртывания и наполнителем КЭДТА для получения плазмы крови. Пробирки с полученной кровью центрифугировали в течение 15 мин при 2000 об/мин. Плазму отбирали в одноразовые пластиковые конические пробирки фирмы "Eppendorf AG» (Германия), которые подвергали заморозке и хранению в температурных условиях -70С° до проведения анализа. Уровень белка S100B выражен в мкг/л. Нормальными считали значения не превышающие 0,20 мкг/л.

2.5. Методы исследования

2.5.1. Предоперационный период

Пациентам проводили общепринятое в клинике обследование: оценивали функциональное состояние органов и систем больных. Критериями оценки функционального состояния головного мозга служили состояние мнестико-интеллектуальной деятельности, когнитивной функции и уровень белка нейроповреждения S100B. На основании данных осмотра, анамнеза, результатов клинического, функционального и лабораторного исследований, а также учета характера предстоящего оперативного вмешательства определяли степень операционного риска.

Оценивали факторы риска развития осложнений:

- Возраст старше 70 лет
- Низкий уровень образования
- Снижение зрения, слуха
- Наличие депрессивных расстройств, деменции, застойной сердечной недостаточности
- Почечная недостаточность (креатинин >200 мкмоль/л)
- Печеночная недостаточность (билирубин >20 мкмоль/л)
- Вирус иммунодефицита человека
- Алкогольная интоксикация в течение предшествующего месяца
- Использование психотропных препаратов
- Недостаточное питание
- Сосудистые заболевания в анамнезе
- Психоэмоциональное состояние

Газовый состав крови определяли с помощью прибора STAT PROFILE CCX (NOVA BIOMEDICAL, USA).

Кислотно-основное состояние крови оценивали на основании концентрации в крови ионов калия, кальция, натрия, лактата (микроанализатор STAT PROFILE

ССХ (NOVA BIOMEDICAL, USA). Углеводный обмен оценивали по уровню сахара в крови (глюкозооксидазный метод). Белковый обмен оценивали по концентрации в крови общего белка (определяли биуретовым методом), белковых фракций (электрофорез на ацетатцеллюлозе). Жировой обмен оценивали по результатам осмотра больных (развитие подкожножировой клетчатки, вес) и с использованием индекса Брока. Состояние мочевыделительной системы оценивали по уровню мочевины (определяли унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксимом) и креатинина (унифицированным методом Поппера) в сыворотке крови.

Психоэмоциональный статус оценивали по тестам оценки когнитивных функций MMSE и МОСА.

Стенозирующее поражение сонных артерий диагностировали с помощью ультразвуковой доплерографии («MyLab™ 30CV» фирмы Esaote (Италия)), каротидной ангиографии («AXIOM Artis» фирмы Siemens (Германия) с применением контрастов Omnipac (Nicomed, Норвегия) или Xenetix (Guerbet, Франция)) и магнитно-резонансной томографии («Vantage Titan» (Toshiba, Япония)).

2.5.2. Интраоперационный период

У всех больных учитывали длительность операции и пережатия сонной артерии. Оценка течения операционного периода осуществляли на основании анализа динамики частоты сердечных сокращений, ЭКГ, пульсоксиметрии. Прямым методом с помощью мониторных комплексов CareScape B40 General Electric (GE Healthcare, США) измеряли среднее артериальное давление (СрАД).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили в режиме Pressure control ventilation на аппарате Primus фирмы Dräger (Германия). Дыхательный объем устанавливали из расчета 6 мл/кг идеальной массы тела, частоту дыхания 10-12 в минуту с контролем капнограммы, пиковый поток на вдохе подбирали таким образом, чтобы соотношение вдох:выдох было как 1:2. Использовали дыхательную

смесь с содержанием O_2 40%. Выбранные параметры корректировали по газовому составу крови, поддерживали нормокапнию и нормоксию.

Кислотно-основное состояние крови и кислородный баланс пациента (SpO_2 , SvO_2 , pH крови, Lac, Glu) оценивали во время операции, через 6 и 24 ч после операции. Оценку уровня белка S100B проводили до операции, сразу после операции и через 24 часа после операции.

Интраоперационный мониторинг региональной церебральной сатурации выполняли с помощью церебрального оксиметра "Invos 5100" фирмы SOMANETICS (США). Датчики церебрального оксиметра накладывали на обработанную спиртом кожу лба слева и справа. После стабилизации значений, данные фиксировались. Мониторинг проводили интраоперационно непрерывно. Данные были сохранены на дискете. После окончания операции датчики удалялись.

В случае снижения показателей церебральной сатурации на 25% от исходного значения сначала проверяли положение головы, затем увеличивали инфузионную терапию, при снижении $SpAD$ ниже 60 мм.рт.ст начинали инфузию норадреналина.

Для оценки мозгового кровотока проводили транскраниальную доплерографию на аппарате Sonara (Natus Neurology Incorporated, США). Интракраниальное кровообращение оценивали через транстемпоральное ультразвуковое окно. Оценивали кровотоки по средним мозговым артериям, определяли линейную скорость кровотока (ЛСК). Значения систолической скорости кровотока в норме по внутренней сонной артерии находятся в диапазоне от 50 до 80 см/сек. Критическим уровнем считается показатель скорости кровотока в средней мозговой артерии равный 20 см/сек.

Мониторинг безопасности, помимо Гарвардского стандарта, включал контроль фракции ингаляционного анестетика в свежей газовой смеси ($F_{i\text{anest}}$) и в конце выдоха ($E_{T\text{anesth}}$), фракции кислорода (F_{iO_2}) в свежей газовой смеси и углекислого газа в конце выдоха ($etCO_2$), контроль глубины анестезии прибором BIS VISTA, фирмы Aspect Medical Systems, (США).

Фиксировали показатели характеризующие степень активизации пациента (Таблица 3).

Таблица 3. Показатели активизации пациента.

Показатель
время восстановления спонтанного дыхания, с
время открывания глаз по команде, с
время выполнения элементарных команд, с
время до экстубации трахеи, с
эпизоды десатурации до/после экстубации трахеи до 90%, n
время ответов на элементарные вопросы
время ответов на более сложные вопросы
время выполнения элементарных действий, направленные на активизацию (согнуть ноги в коленях, поднять руки вверх)
время выполнения более сложных действий, направленных на активизацию (присесть в кровати без посторонней помощи)

2.5.3. Ранний послеоперационный период

Оценивали частоту и степень развития эпизодов десатурации менее 92% после экстубации. Проводили оценку когнитивных функций по шкалам MMSE и MOCA сразу после операции, в 1, 3 и 7 сутки после операции. Учитывали количество пациентов, экстубированных в операционной и в ОРИТ, число реинтубаций, частоту неврологических осложнений, респираторных, сердечно-сосудистых, длительность пребывания в ОРИТ, в больнице, летальность.

2.6. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных была произведена в программе SPSS for Mac v.23 (IBM, США). Нормальность распределения величин проверяли при помощи теста Колмогорова-Смирнова. 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) [1]. В случаях неправильного распределения использовали исключение выскакивающих переменных находящихся за границей 75 перцентиля. 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 перцентили, максимальное и минимальное значения. 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 $p < 0,05$.

Расчет размера выборки для исследования различных видов анестезии (на основе десфлюрана, севофлюрана, пропофола) был основан на частоте возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции по данным большинства клинических исследований до 30% [47; 49; 50; 59; 79; 110; 215; 229]. Мы приняли снижение частоты когнитивной дисфункции на 25% за клинически значимое и рассчитали, что 32 пациента в каждой группе будет достаточно для обнаружения клинически значимого эффекта с вероятностью ошибки первого типа равной 0,05 и ошибки второго типа равной 0,20. С целью компенсации случайно выбывших

наблюдений расчетный размер выборки мы увеличили на 10% (35 пациентов в каждой группе).

ГЛАВА 3. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИХ И ВНУТРИВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

3.1 Особенности когнитивной функции больных до и после операции

Когнитивные нарушения при сосудистых расстройствах почти всегда сочетаются с эмоциональными и поведенческими расстройствами. Хорошо известно, что легкая депрессия часто отмечается уже на самой ранней стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Более выраженные нарушения сопровождаются эмоциональной лабильностью, уменьшением мотивации и инициативы, снижением критики, нарушением оперативной памяти, что существенно затрудняет процесс реабилитации [40].

Установлено, что до операции все пациенты демонстрируют равноценное легкое снижение когнитивных функций, оперативной памяти, ослабление активного внимания.

Все пациенты до операции были адекватно ориентированы в месте, времени, пространстве и собственной личности.

При исследовании мнестических процессов по данным пробы с удержанием серии изолированных слов выявлено, что у большинства пациентов еще в предоперационный период возможности оперативной памяти были снижены и воспроизведение являлось неполным: после второго предъявления 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 4.

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.

Таблица 4 - 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

Для выполнения «Теста вычитания из 100» сразу после экстубации пациентам трех групп потребовалось значительно больше времени, чем до операции. Пациенты группы Дес показали достоверно более быструю скорость мыслительных процессов, данные представлены в таблице 5. 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.

Таблица 5 - «Тест вычитания из 100» в периоперационном периоде, $M \pm \sigma$

Группа	до операции	после экстубации	1 сут после операции	3 сут после операции	7 сут после операции
Дес (n=34), с	42 ± 4	63±11*	51±11	40±5	40±7
Сев (n=33), с	39± 7	83±15*#	62±7	38±6	37±10
Проп (n=31), с	41± 5	92±16*#	60±9	63±7	40±6

Примечание: * - $p=0,05$ по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона; # - $p<0,05$ между группами Дес и Сев и Дес и Проп, критерий Манна-Уитни

С заданием на беглость речи и понимание трехэтажной команды успешно справились 50 (75%) пациентов как до операции, так и через сутки после.

На рисунках 5 и 6 представлен результат одного пациента до и после операции, видно, что еще до операции данный пациент не вполне справился с заданием на зрительно-пространственный праксис. Через сутки после операции пациент с трудом повторил свой предыдущий рисунок: линии неровные, присутствует излишняя исчерченность, неспособность стыковать отрезки, что свидетельствует об инертности психических процессов, свойственных органическому характеру поражения головного мозга.

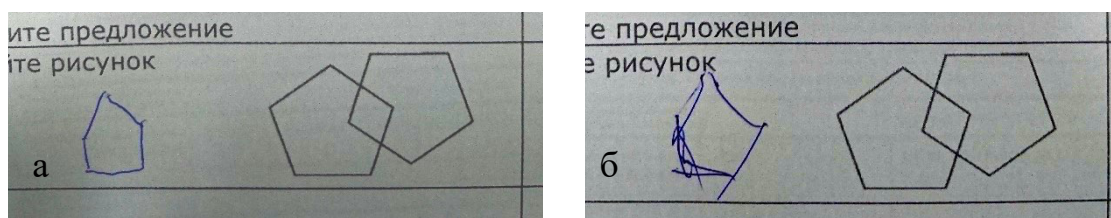


Рисунок 5 - Задание «Срисуйте рисунок», результат одного пациента до (а) и через 1 сутки после операции (б).

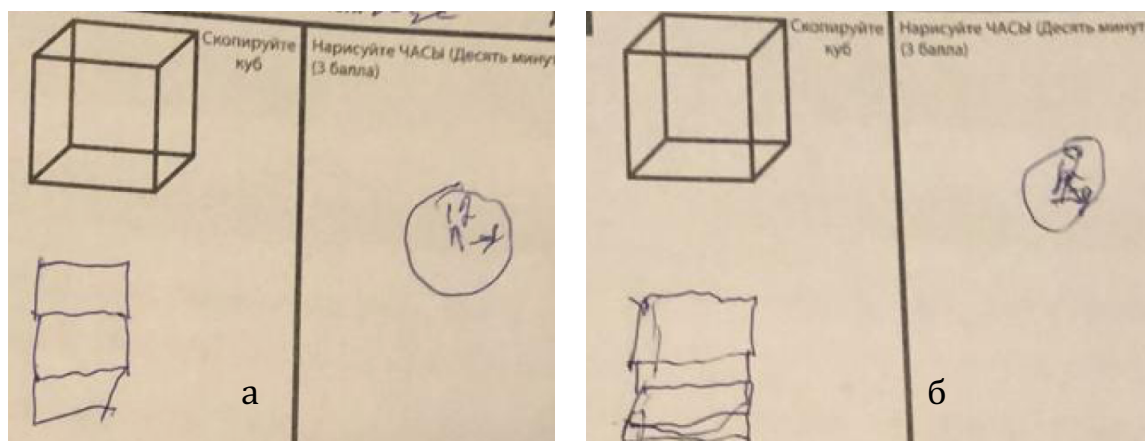


Рисунок 6 - Задание «Куб» и «Часы», результат одного пациента до (а) и через 1 сутки после операции (б).

В таблице 6 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 результаты оказались достоверно ниже, чем в группе Дес ($p=0,0001$). Через 3 суток после операции когнитивные способности пациентов восстановились до исходного уровня.

Таблица 6 - Результаты тестов MMSE и MOCA в группах ингаляционной анестезии, $M \pm \sigma$.

Показатель	Дес, n=34		Сев, n=33		Проп, n=31	
	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

Таким образом, 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 по результатам тестов MMSE и MOCA, 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.

3.2 Сравнительная оценка эффективности применения современных анестетиков при каротидной эндартерэктомии

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. Статистической разницы между группами в дозе и длительности катехоламиновой поддержки не было ($p > 0,05$) [1]. Показатели, характеризующие степень активизации пациентов представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Скорость пробуждения после прекращения анестезии, Ме[25; 75].

Показатель	Севофлюран (n=33)	Десфлюран (n=34)	Пропофол, (n=31)	p
время восстановления спонтанного дыхания, с	320 [310; 340]	264,5 [244; 276,5]	344 [319; 375]	0,001
время открывания глаз по команде, с	654 [637,5; 676,5]	322,5 [313,5; 340,5]	670 [650; 690]	0,001
время выполнения элементарных команд, с	830 [789,5; 862,5]	443,5 [430; 460,5]	865 [800; 876]	0,001
время до экстубации трахеи, с	973 [952; 980]	541,5 [530; 571,25]	980 [960; 990]	0,001
эпизоды десатурации до/после экстубации трахеи до 90%, n	5	1	1	-
длительность лечения в ОРИТ, мин	360 [345; 378]	210 [200; 220]	365 [330; 380]	0,001
Примечание: ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии, p=0,0001 между группами Дес и Сев, Дес и Проп, критерий Манна-Уитни				

Скорость восстановления реакций, характеризующих активизацию пациентов, в группе десфлюрана были быстрее, чем в группах севофлюрана и пропофола. Мы получили достоверное различие по таким показателям, как время восстановления спонтанного дыхания, время открывания глаз по команде, время выполнения простых команд, время до экстубации трахеи [1].

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 7.

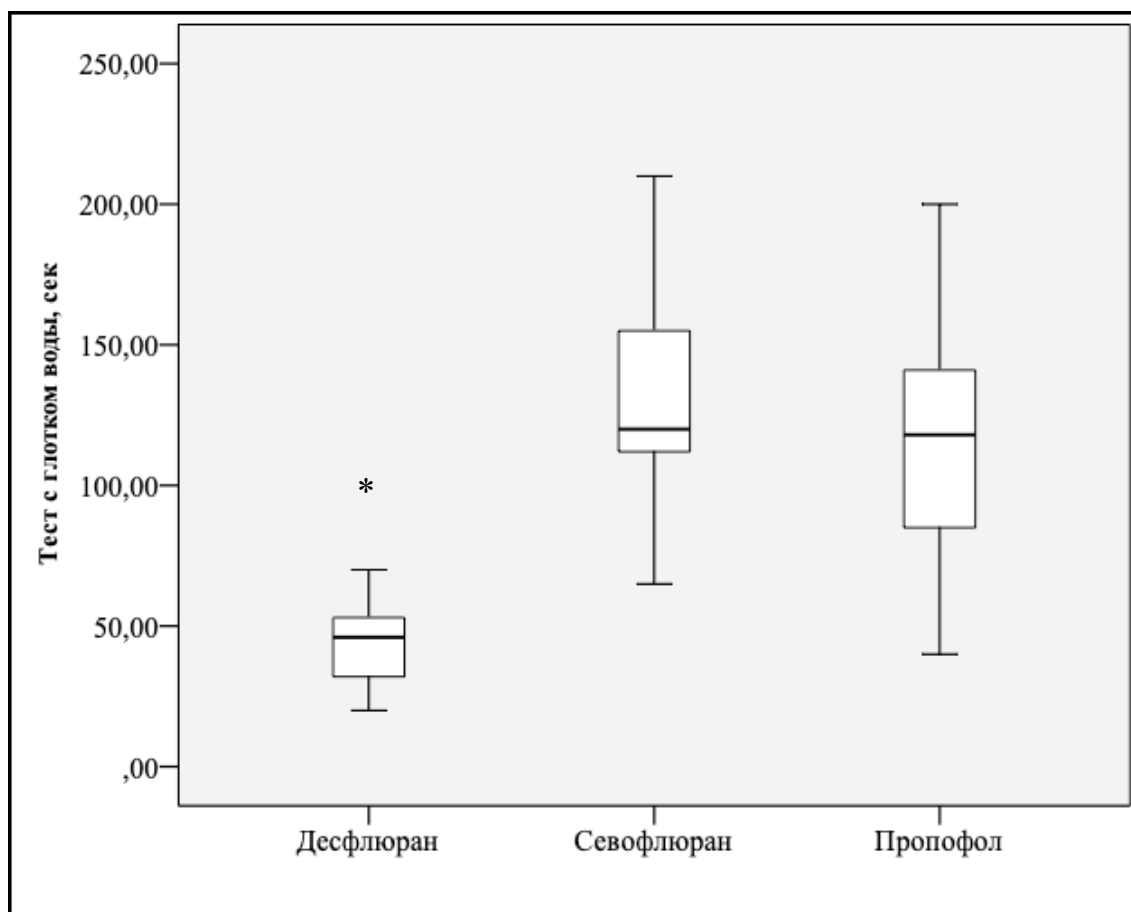


Рисунок 7 - Результаты теста с глотком воды у исследуемых больных после экстубации. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квантили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, * - $p=0,001$ по сравнению с севофлюраном и пропофолом.

У 5-и пациентов в группе севофлюрана и одного пациента в группе десфлюрана и одного в группе пропофола после переключивания с операционного стола отмечали случаи десатурации до 90%, связанные с остаточным седативным эффектом. Особо следует отметить, что все 7 случаев десатурации были у больных с избыточной массой тела ($ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$), что связано, с одной стороны, с самим ожирением, а с другой — с особенностями фармакодинамики анестетиков. Количество пациентов с избыточной массой тела в группах было практически одинаково — 7 (22%) в группе севофлюрана, 8 (24,5%) в группе десфлюрана, 10 (32%) в группе пропофола.

При проведении корреляционного анализа установлена умеренная взаимосвязь между $ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$ и частотой десатурации до 90% после экстубации с коэффициентом корреляции Спирмена $\rho = 0,45$ ($p = 0,01$).

Результаты интегральной оценки по шкале Aldrete представлены в таблице 8. По результатам шкалы Aldrete в группе десфлюрана у пациентов отмечали более стабильный уровень АД, а также более четкое и осознанное выполнение команд. При статистической оценке получили достоверную разницу между группами ингаляционных анестетиков и десфлюраном и пропофолом ($p=0,002$). Время от экстубации трахеи до перевода в ОРИТ в группах статистически значимо не различалось. В группе Сев этот период составил 16 ± 5 минут, в группе Дес — 19 ± 5 минут, в группе Проп — 18 ± 7 минут ($p=0,07$).

Таблица 8 - Средний бал по каждому признаку шкалы Aldrete, баллы.

Показатель	Севофлюран (n=33)	Десфлюран (n=34)	Пропофол (n=31)
Активность	1,8	2	1,8
Дыхание	2	2	2
АД	1,85	1,65	1,90
Сознание	1,5	2	1,8
SpO ₂	2	2	2
Итого	9,15	9,65	9,50

Сразу после перевода пациента в отделение реанимации проводили тест на способность находиться в положении «сидя» без посторонней помощи (тест вертикализации, таблица 9, рисунок 8) в течение как минимум 1 минуты. При возникновении неприятных ощущений, головокружения тест прекращали и проводили повторную попытку через 15 минут. Так в группе Дес уже в течение первого часа все пациенты смогли находиться в положении «сидя» без помощи персонала, в группе Сев большинство испытуемых смогли выполнить этот тест через 1 часа после экстубации трахеи, а в группе Проп все испытуемые смогли выполнить этот тест лишь через 2 часа после экстубации трахеи.

Таблица 9- Результаты успешного выполнения теста вертикализации, n (%)

Показатель	Севофлюран (n=33)	Десфлюран (n=34)	Пропофол (n=31)
При поступлении в ОРИТ	11 (33,3)	15 (44)	3 (9,7)
через 15 мин	19 (57,5)	25 (73,52)*	8 (25,8)
через 60 мин	24 (72,7)	34 (100)*	20 (64,5)
через 120 мин	33 (100)		31 (100)

Примечание: *- p=0,0001 между группами, критерий Крускала-Уолиса

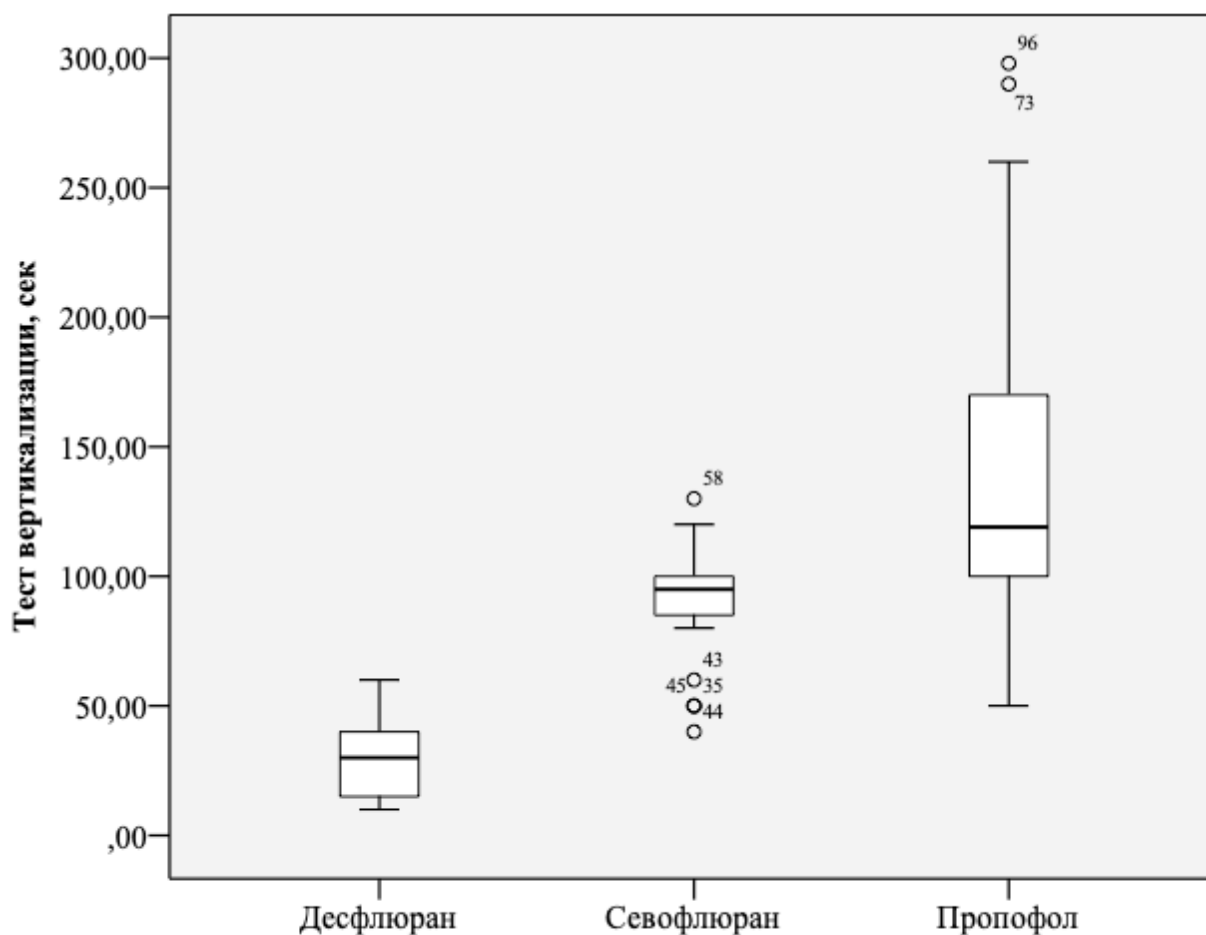


Рисунок 8 - Результаты теста вертикализации, сек. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квантили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками отмечены выпадающие значения, p=0,0001 между группами Дес и Сев, Дес и Проп.

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

3.3 Эффективность анестетического прекондиционирования Севофлюраном и Десфлюраном при каротидной эндалтерэктомии

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. Все операции выполняли без наложения временного шунта, одной и той же операционной бригадой. Статистической разницы между группами в дозе и длительности симпатомиметической поддержки не было ($p=0,071$).

Во время прекондиционирования гемодинамических нарушений не происходило. Для поддержания системной гемодинамики при снижении СрАД ниже 60 мм рт ст использовали инфузию норадреналина в дозировке 70 ± 20 нг/кг/мин.

Скорость восстановления реакций, характеризующих активизацию пациентов, в группе ДесПре была быстрее, чем в группе СевПре, однако данные статистически незначимы. Показатели, характеризующие степень активизации пациентов представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Скорость пробуждения после прекращения анестезии, М±σ.

Показатель	ДесПре, n=18	СевПре, n=21	p
Время восстановления спонтанного дыхания, с	295 ± 90	360 ± 100	0,1
Время открытия глаз по команде, с	360 ± 110	600 ± 105	0,07
Время выполнения простых команд, с	480 ± 130	780 ± 150	0,09
Время до экстубации, с	600 ± 140	920 ± 180	0,1
Эпизоды десатурации после экстубации до 90%, n	нет	1 эпизод при переключивании	-
Нахождение в ОРИТ, час	3,5 ± 0,4	6 ± 0,5	0,06

Количество пациентов с нулевой оценкой по шкале RASS в различные послеоперационные временные периоды представлено в таблице 11. Пациенты группы ДесПре полностью восстановили ясное сознание и способность контактировать уже к третьему часу после операции, пациенты группы СевПре сохраняли умеренную вялость и заторможенность реакции более 6 часов после операции.

Таблица 11 - Пациенты с 0 баллов по шкале RASS после операции

Время после операции	ДесПре, n=18	СевПре, n=21
1 час, n (%)	3 (16%)	1 (5%)
2 часа, n (%)	9 (50%)	5 (23%)
3 часа, n (%)	18 (100%)	11 (52%)
6 часов, n (%)		19 (90%)
16 часов, n (%)		20 (95%)

Оценку скорости мыслительных процессов проводили как до и после операции, так и в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции с помощью «Теста вычитания из 100». Сразу после экстубации для выполнения «Теста вычитания из 100» пациентам обеих групп потребовалось значительно больше времени, чем до операции. Пациенты группы ДесПре показали достоверно более быструю скорость мыслительных процессов, данные представлены в таблице 12. При повторных тестированиях через 1, 3, и 7 суток после операции пациенты группы ДесПре вернулись к дооперационному результату только через 24 часа после операции, а пациенты группы СевПре полностью восстановили скорость прохождения данного теста лишь к 7 суткам послеоперационного периода.

Таблица 12 - «Тест вычитания из 100» в периоперационном периоде, М±σ

Группа	до операции	после экстубации	1 сут после операции	3 сут после операции	7 сут после операции
СевПре (n=21), с	35 ± 7	80±13*	50±12	40±9	35±10
ДесПре (n=18), с	37± 9	50±11*	35±10	35±8	35±13
Примечание: * - p=0,05 по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона; # - p<0,05 между группами, критерий Манна-Уитни					

Эффективность прекондиционирования по результатам тестов MMSE и МОСА в обеих группах схожа, таблица 13. В группе севофлюрана отмечается более длительное время выполнения тестов, хотя статистической разницы не было.

Таблица 13 - Результаты тестов MMSE и MOCA в группах ингаляционной анестезии с прекондиционированием, $M \pm \sigma$

Показатель	ДесПре, n=18		СевПре, n=21	
	MMSE	MOCA	MMSE	MOCA
Исходный балл	25±4	23±2	25±4	23±3
1-е сутки	25±4	23±3	23±3	22±3
3-е сутки	25±4	23±3	25±4	23±3
7-е сутки	26±4	24±3	25±4	24±3

Несмотря на отсутствие различий между группами по психологическим тестам, необходимо отметить, что когнитивная функция пациентов после операции сохранилась на дооперационном уровне.

У одного пациента в группе СевПре через 3 часа после пробуждения возник эпизод дезориентации, возбуждения, потребовавший умеренной седации дексметомедином в течение 5 часов (по RASS до +2 баллов).

Таким образом, применение метода ингаляционной анестезии с прекондиционирующим маневром достоверно не влияет на ментальные способности пациентов. Однако, как и анестезия на основе севофлюрана и десфлюрана позволяет сохранить когнитивную функцию пациентов на исходном уровне.

3.4 Особенности течения интраоперационного периода: гемодинамический профиль, церебральная оксиметрия, транскраниальная доплерография и кислородный баланс

В данном фрагменте исследования был проведен динамический анализ показателей церебральной перфузии у 98 прооперированных пациентов. Контролировали интегральные показатели: насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2), насыщение венозной крови кислородом (SvO_2), уровень

лактата венозной крови (Lac). Оценку производили на этапах: после интубации трахей, во время основного этапа операции (через 10 минут от начала пережатия ВСА), в конце операции. Толерантность головного мозга к ишемии определяли на основании церебральной оксиметрии (rSO₂), степени снижения церебральной оксиметрии (Δ rSO₂), ретроградного давления (РД) и линейной скорости кровотока (ЛСК) в СМА на этапе пробного пережатия сонной артерии. Показатели кислородного баланса и кровотока до, во время и после пережатия внутренней сонной артерии у пациентов исследуемых группы представлены в таблицах 14, 15, 16.

Таблица 14 - Показатели кислородного баланса и кровотока до, во время и после пережатия внутренней сонной артерии у пациентов группы десфлюрана (n=34), M \pm σ

Показатель	до	10 мин пережатия ВСА	после
SaO ₂ , %	97 \pm 1,4	96 \pm 1,8	96 \pm 2,3
SvO ₂ , %	68 \pm 4,3	64 \pm 3,2	67 \pm 3,3
rSO ₂ справа, %	58 \pm 3,6	53 \pm 5,1	59 \pm 3
rSO ₂ слева, %	59 \pm 5	51 \pm 2,7	62 \pm 3,9
Lac, мм/л	1,1 \pm 0,49	1,5 \pm 0,28	1,5 \pm 0,62
ЛСК, см/сек	68 \pm 7,9	56 \pm 9,9	71 \pm 8,1
Ретроградное давление, мм. рт. ст.	59 \pm 8,4	54 \pm 5,7	57 \pm 6,1
Примечание: ВСА - внутренняя сонная артерия, SaO ₂ - насыщение артериальной крови кислородом, SvO ₂ - насыщение венозной крови кислородом, Lac - уровень лактата крови, ЛСК - линейная скорость кровотока; p>0,05 во всех точках по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона			

Таблица 15 - Показатели кислородного баланса и кровотока до, во время и после пережатия внутренней сонной артерии у пациентов группы севофлюрана (n=33), M±σ

Показатель	до	10 мин пережатия ВСА	после
SaO ₂ , %	95±2,2	96±2,7	95±1,9
SvO ₂ , %	67±4,1	65±2,1	68±4,1
rSO ₂ справа, %	56±4,1	54±3,2	61±5,5
rSO ₂ слева, %	54±4,0	53±2,6	59±5,3
Лас, мМ/л	1,7±0,58	1,4±0,9	1,9±0,43
ЛСК, см/с	65±8,4	57±10,3	69±5,9
Ретроградное давление, мм. рт. ст.	61±6,5	51±7,9	55±4,6
<p>Примечание: ВСА - внутренняя сонная артерия, SaO₂ - насыщение артериальной крови кислородом, SvO₂ - насыщение венозной крови кислородом, Лас - уровень лактата крови, ЛСК - линейная скорость кровотока; p>0,05 во всех точках по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона</p>			

Таблица 16 - Показатели кислородного баланса и кровотока до, во время и после пережатия внутренней сонной артерии у пациентов группы пропофола (n=31), M±σ

Показатель	до	10 мин пережатия ВСА	после
SaO ₂ , %	95±2,7	96±2,3	95±2,7
SvO ₂ , %	68±4,1	66±2,8	68±4,1
rSO ₂ справа, %	62±4,4	59±3,6	64±4,2
rSO ₂ слева, %	61±5,2	58±2,2	63±1,9
Лас, мм/л	1,0±0,37	1,2±0,41	1,5±0,35
ЛСК, см/с	63±8,9	53±5,6	66±7,4
Ретроградное давление, мм. рт. ст.	63±7,1	49±6,2	51±4,2
Примечание: ВСА - внутренняя сонная артерия, SaO ₂ - насыщение артериальной крови кислородом, SvO ₂ - насыщение венозной крови кислородом, Лас - уровень лактата крови, ЛСК - линейная скорость кровотока; p>0,05 во всех точках по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона			

При сравнении значений основных параметров, региональная церебральная сатурация и насыщение венозной крови кислородом, в период до пережатия ВСА не было обнаружено статистически значимых отличий между тремя группами. Значения SvO₂ и rSO₂ соответствовали нормальным. Через 10 минут пережатия ВСА у всех пациентов отмечали снижение насыщения венозной крови кислородом.

Различия в кислородном статусе пациентов отмечали после снятия зажима с ВСА. У пациентов групп Дес и Сев параметры, в основном, вернулись к исходным значениям, что предполагает меньшее повреждающее действие периода

относительной гипоксии и гипоперфузии на клетки мозга. Больные группы Проп показали тенденцию к увеличению насыщения кислородом венозной крови.

В среднем ΔrSO_2 составила $11 \pm 5\%$. У 6 пациентов (3 пациентов из группы Проп, 2 из группы Сев и 1 из группы Дес) при пробном пережатии ВСА происходило синхронное снижение показателей ретроградного давления до 40 ± 2 мм рт ст, rSO_2 ниже 50% и ЛСК до 20 ± 5 см/сек, им проводили инфузию норадреналина в дозе 70 ± 20 нг/кг/мин; при нормализации перечисленных показателей начинали основной этап операции без установки временного шунта. Изменения в группах ингаляционной анестезии носили менее выраженный характер. Статистической разницы внутри групп и между группами обнаружить не удалось.

Основные показатели интраоперационного периода у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 17. В интраоперационном периоде у всех пациентов показатели гемодинамики и метаболического состояния крови находились в зоне референтных значений. Инфузионная терапия не превышала 10 мл/кг/ч.

Таблица 17 - Характеристика основных показателей интраоперационного периода у пациентов исследуемых групп, $M \pm \sigma$ (n=98)

Показатель	Дес, n=34	Сев, n=33	Проп, n=31
Длительность операции, мин	97±15	93±17	95±13
Длительность пережатия ВСА, мин	28±11	30±10	29±9
Нб, г/л	145±23	137±19	151±25
СрАД, мм рт.ст.	82±5	77±4	74±7
pHa	7,38±0,3	7,35±0,2	7,39±0,4
BE	1,7±0,8	1,2±0,4	1,5±0,6
НСО ₃ , ммоль/л	23±1,2	23±0,9	22±1,4
Гидробаланс, мл	+850	+1050	+1000
Примечание: Нб – минимальный уровень гемоглобина; рНа – рН артериальной крови; BE – избыток/недостаток буферных оснований; СрАД – среднее артериальное давление; p>0,05 между группами, критерий Крускала-Уоллиса			

Таким образом, анализ ключевых показателей кислородного баланса в течение операции показал, что в ответ на пережатие сонной артерии, на основном этапе операции, происходит снижение церебральной сатурации относительно исходного уровня, но не ниже критического, однако данные не имели статистической значимости. Гемодинамический профиль пациентов исследуемых групп был стабилен в течение всей операции. Незначительные колебания СрАД быстро корригировали инфузионной терапией кристаллоидными растворами и минимальными дозами норадреналина, который вводился с помощью инфузомата до окончания основного этапа операции.

3.5 Динамика маркера нейрповреждения S100B в периоперационном периоде в зависимости от вида анестезии

В исследование было включено 98 пациентов. В группе Сев (n=33) анестезия проводилась на основе севофлюрана, в группе Дес (n=34) – на основе десфлюрана и в группе Проп (n=31) на основе пропофола.

Во всех трех группах исходный уровень маркера S100B до операции не имел значимых отличий (Рисунок 9). 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). Ожидаемый референтный интервал у практически здоровых людей 0 - 0,105 мкг/л.

Уровень белка S100B после поступления в ОРИТ представлен на рисунке 10. На этапе после операции, как видно из представленного рисунка, 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).

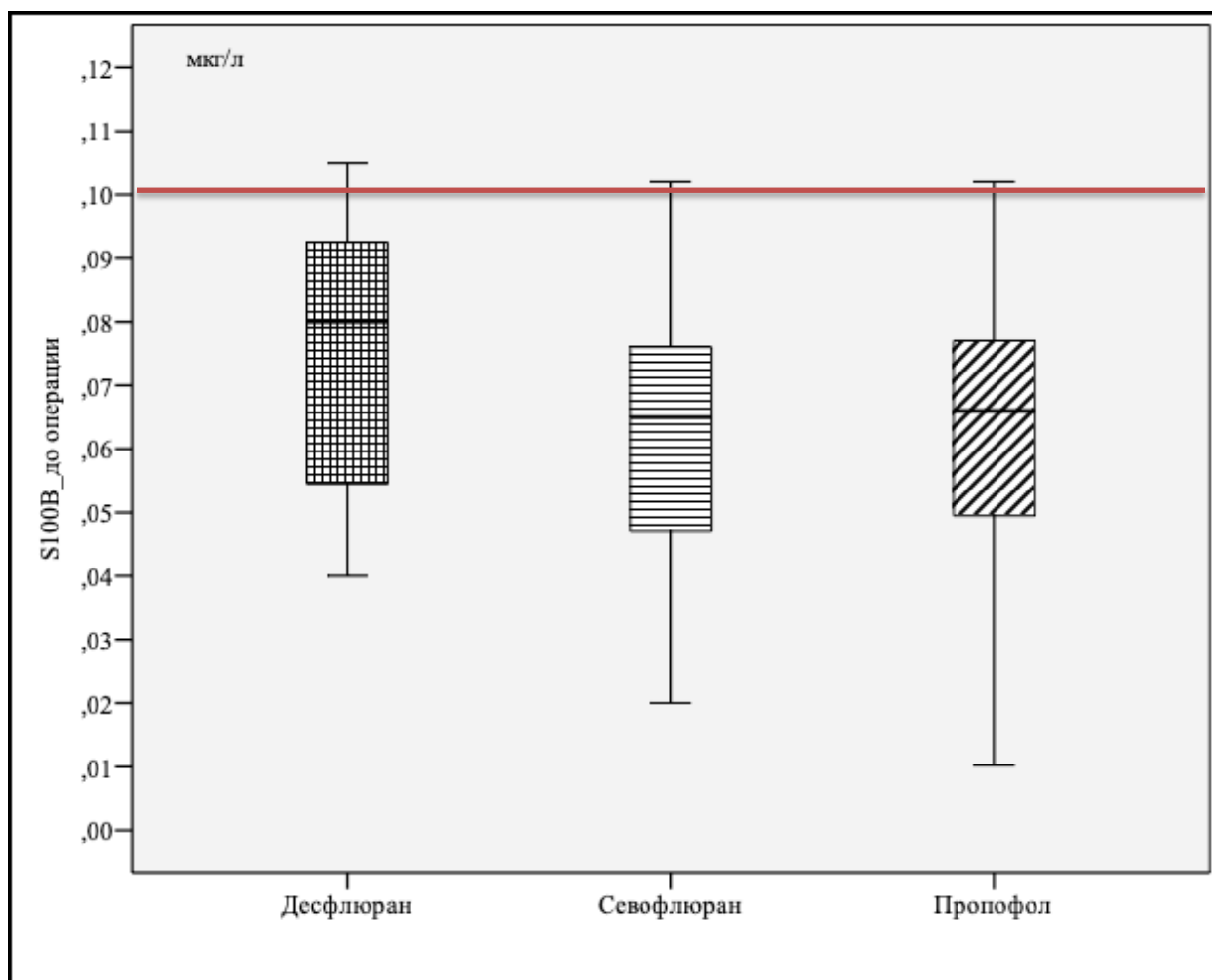


Рисунок 9 - Исходные значения уровня белка S100B в исследуемых группах. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квартили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки. Красная линия обозначает верхнюю границу нормы уровня белка S100B.

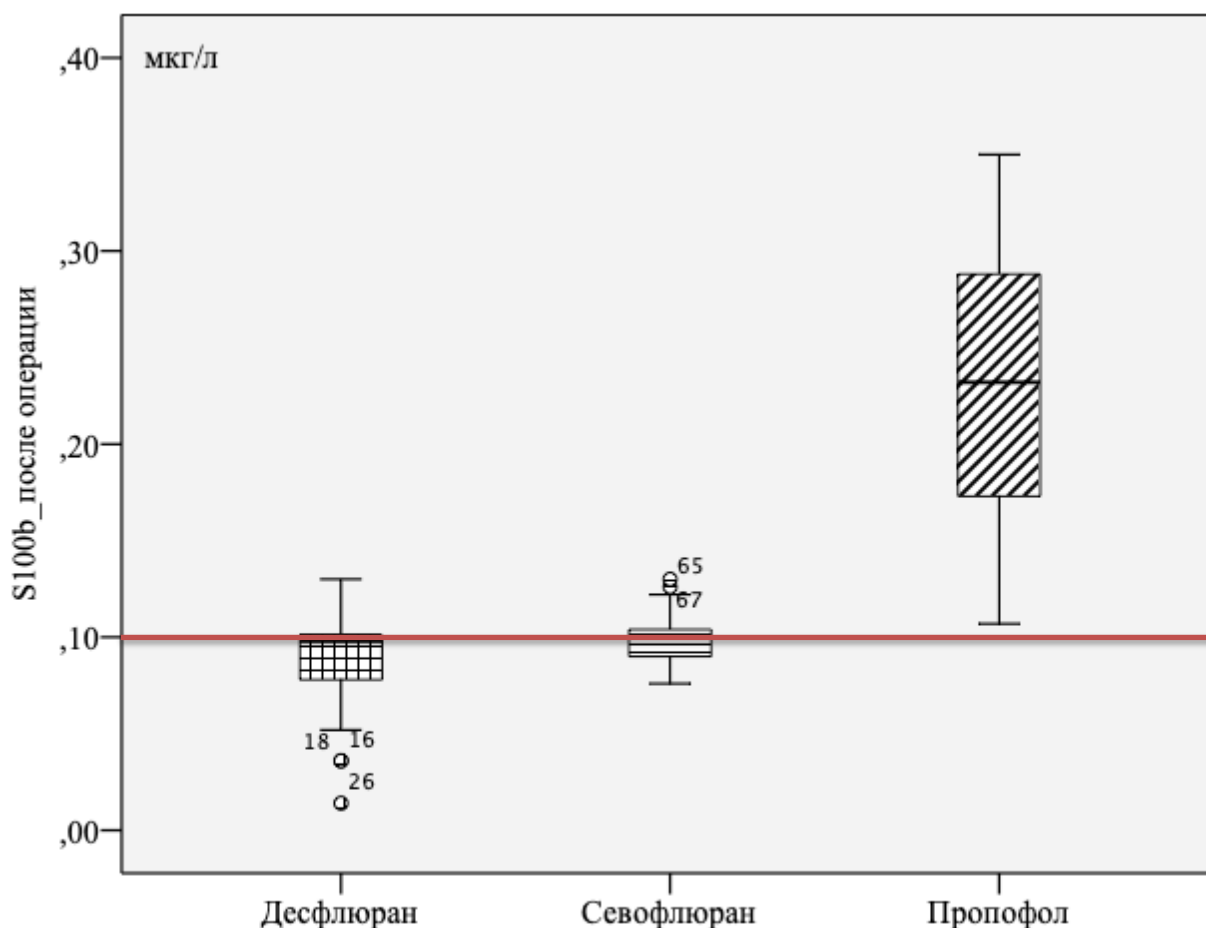


Рисунок 10 - Послеоперационные значения уровня белка S100B в исследуемых группах. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квартили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками отмечены выпадающие значения. Красная линия обозначает верхнюю границу нормы уровня белка S100B.

На этапе через 24 часа после операции (Рисунок 11) концентрация белка S100B в исследуемых группах увеличилась (в группе Дес 0,11 [0,09; 0,13] мкг/л, в группе Сев 0,1 [0,07; 0,11] мкг/л). Увеличение уровня белка через 1 сутки после операции относительно предыдущего этапа в группе десфлюрана достоверно ($p=0,001$), а в группе севофлюрана увеличение белка оказалось незначимым ($p=0,061$). В группе Проп концентрация белка оставалась в два раза выше, чем в группах Дес и Сев ($p=0,0001$, критерий Манна-Уитни), хотя снизилась относительно предыдущего этапа и составила 0,20 [0,19; 0,30] мкг/л ($p=0,291$, критерий Вилкоксона).

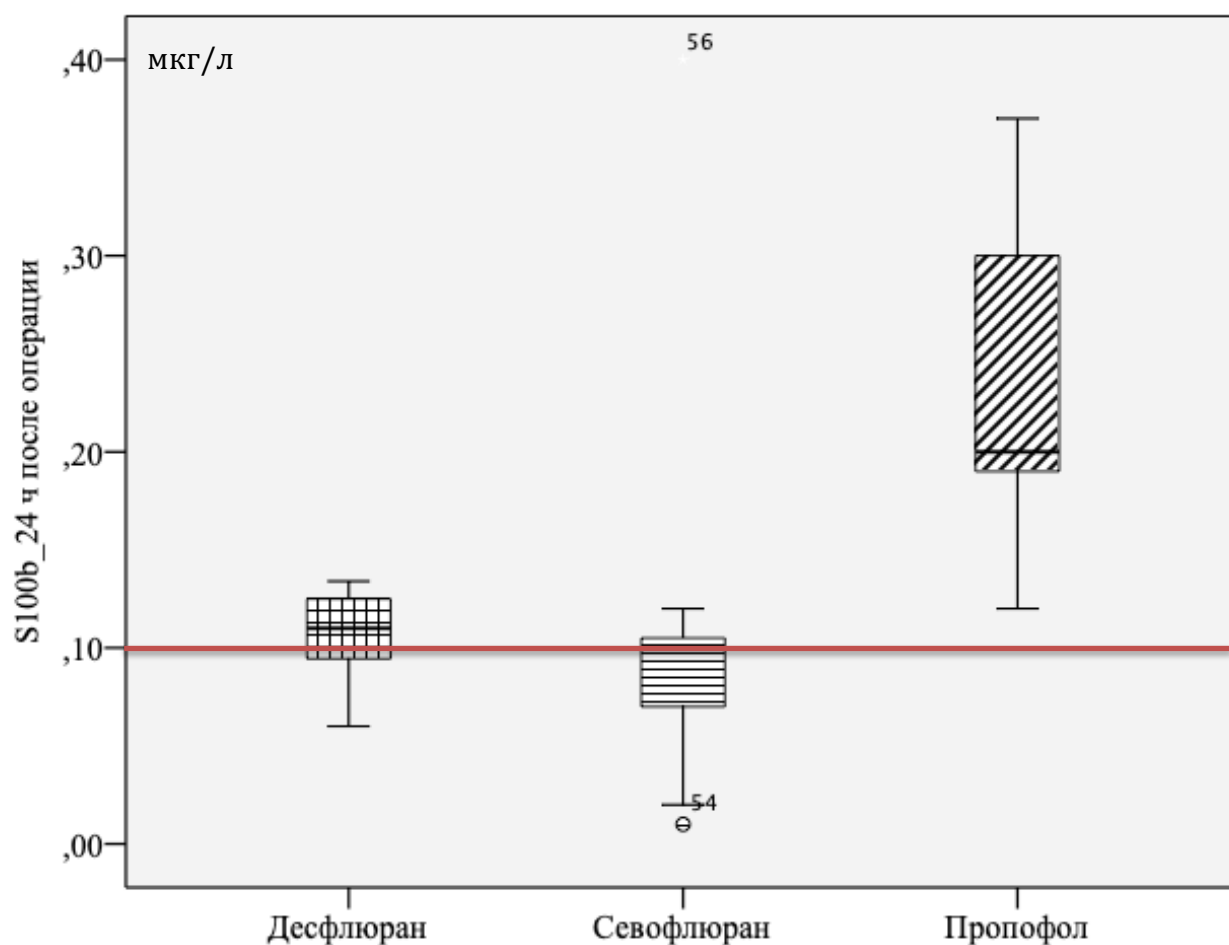


Рисунок 11 - Значения уровня белка S100В в исследуемых группах через 24 часа после операции. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квантили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками отмечены выпадающие значения. Красная линия обозначает верхнюю границу нормы уровня белка S100В.

Таким образом, временное выключение кровотока по сонной артерии во время КЭАЭ сопровождалось обязательным достоверным повышением концентрации маркера повреждения мозга (S100В) в сыворотке крови ($p < 0,0001$) с последующим восстановлением данного маркера через 1 сутки после операции в группах ингаляционной анестезии, но не в группе пропофола.

3.6 Особенности течения раннего послеоперационного периода. Частота и характер послеоперационных осложнений

Послеоперационный период является завершающим этапом хирургического лечения больных. В особенностях течения этого периода находят свое отражение тяжесть исходного состояния больных, проблемы анестезиологического обеспечения и самой операции. Исход операции позволяет судить о ее качестве, эффективности предоперационной подготовки больного, эффективности анестезиологического обеспечения операции.

В работе представлены данные 137 пациентов, отнесенных к группам ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии, с применением анестетического прекондиционирования и без него.

3.6.1 Послеоперационный период при различных видах анестезии применяемых в исследовании

Все обследованные пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии через 7-10 дней после операции. Характеристика послеоперационного периода представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Осложнения после операции каротидной эндартерэктомии при различных видах анестезии, n=98

Показатель	Дес, n=34	Сев, n=33	Проп, n=31
Когнитивная дисфункция, n (%)	1 (3)	5 (15)	5 (16)
Делирий, n (%)	-	1 (3)	-
Артериальная гипертензия, n (%)	13 (38,2)	8 (24,2)	11 (35,5)
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	1 (3)	1 (3)	-
Желудочковая экстрасистолия, Лаun III-IV	3 (9)	1 (3)	1 (3)

Примечание: $p > 0,05$ между группами, критерий Крускала-Уоллиса

Объем кровопотери, определяемый гравиметрическим методом и учетом количества крови в операционном вакуумном резервуаре, в первые операционные сутки во всех группах значимо не отличался и составил в среднем 40 ± 10 мл ($p > 0,05$).

Артериальная гипертензия поддавалась лечению привычными для пациентов препаратами уже в первые операционные сутки. В случаях стойкой артериальной гипертензии мы применяли продленную инфузию гипотензивных препаратов, с переходом на пероральные формы лекарств к концу первых операционных суток.

В послеоперационном периоде у 1 пациента группы десфлюрана, 5 пациентов группы севофлюрана и 5 пациентов группы пропофола диагностирована когнитивная дисфункция, признаки которой (снижение краткосрочной памяти, замедление скорости мыслительных процессов) сохранялись до выписки пациентов из стационара.

Таким образом, послеоперационный период протекал без больших осложнений, мы не наблюдали инфарктов миокарда, инсультов и летальности до 30 дней после КЭАЭ. Следует подчеркнуть, что частота нарушения когнитивной функции в послеоперационном периоде была меньше при анестезии на основе десфлюрана по сравнению с анестезией на основе севофлюрана и пропофола.

Еще одним важным отличием в характеристике послеоперационного периода при использовании различных видов анестезии явилась степень активизации пациентов в соответствующих группах.

Для оценки степени активизации и уровня остаточной седации в отделении реанимации проводили оценку по шкале RASS каждый час от момента поступления (таблица 19). 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.

Таблица 19 - 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

Возможность перевода пациентов в профильное отделение оценивали по данным объективного осмотра и отсутствию неврологических, гемодинамических, дыхательных нарушений. Среднее время пребывания пациентов в ОРИТ в группе десфлюрана составило $3,5 \pm 0,3$ часа, что достоверно в два раза меньше, чем в группе севофлюрана — $6,0 \pm 0,5$ часа, $p=0,001$ по сравнению с Дес, и в группе пропофола — $6,0 \pm 0,5$ часа, $p=0,001$ по сравнению с Дес, рисунок 12.

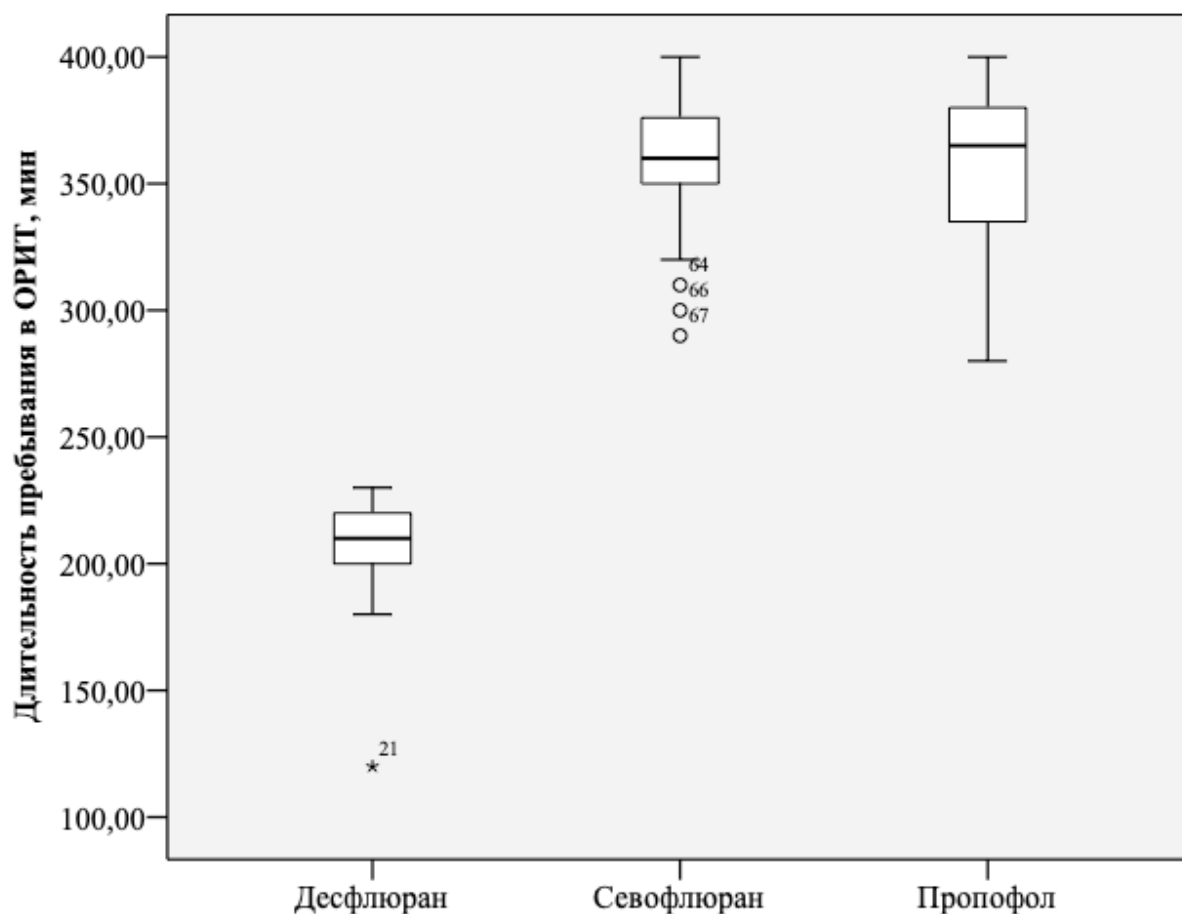


Рисунок 12 - Длительность пребывания пациентов в ОРИТ, мин. Ящики представляют собой медиану и 25-75 квартили, усы представляют минимальное и максимальное значение выборки, кружками и звездочками отмечены выпадающие значения.

Таким образом, для осуществления протокола ранней активизации пациентов лучше применять десфлюран, который позволяет сократить время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии на 150 мин по сравнению с севофлюраном.

3.6.2 Послеоперационный период при использовании прекондиционирования

Среди пациентов групп преко́ндиционирования мы также не наблюдали развития больших осложнений (Таблица 20).

Таблица 20 - Осложнения после операции каротидной эндартерэктомии с применением анестетического преко́ндиционирования, n=39

Показатель	ДесПре, n=21	СевПре, n=18
Когнитивная дисфункция, n (%)	-	-
Делирий, n (%)	-	-
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (23,8)	4 (22,2)
Пароксизм фибрилляции предсердий, n (%)	1 (0,05)	
Желудочковая экстрасистолия, Лаун III-IV	-	1 (0,06)
Примечание: $p > 0,05$ между группами, критерий Манна-Уитни		

У пациентов групп преко́ндиционирования не было ни одного эпизода когнитивной дисфункции после операции, поэтому статистической разницы по применяемым методикам мы не достигли. Хотя можно отметить стабильное состояние гемодинамики в послеоперационный период и сохранность когнитивной функции, судя по психологическим тестам (описаны выше, в 3.3).

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРОТИДНОЙ ХИРУРГИИ. ТАКТИКА НЕЙРОПРОТЕКЦИИ И РАННЕЙ АКТИВИЗАЦИИ

4.1 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 кг/м², что может прогнозировать развитие когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде (рисунок 13). Чувствительность метода составила 69%, специфичность 45%, площадь под кривой составила 0,68, $p=0,033$.

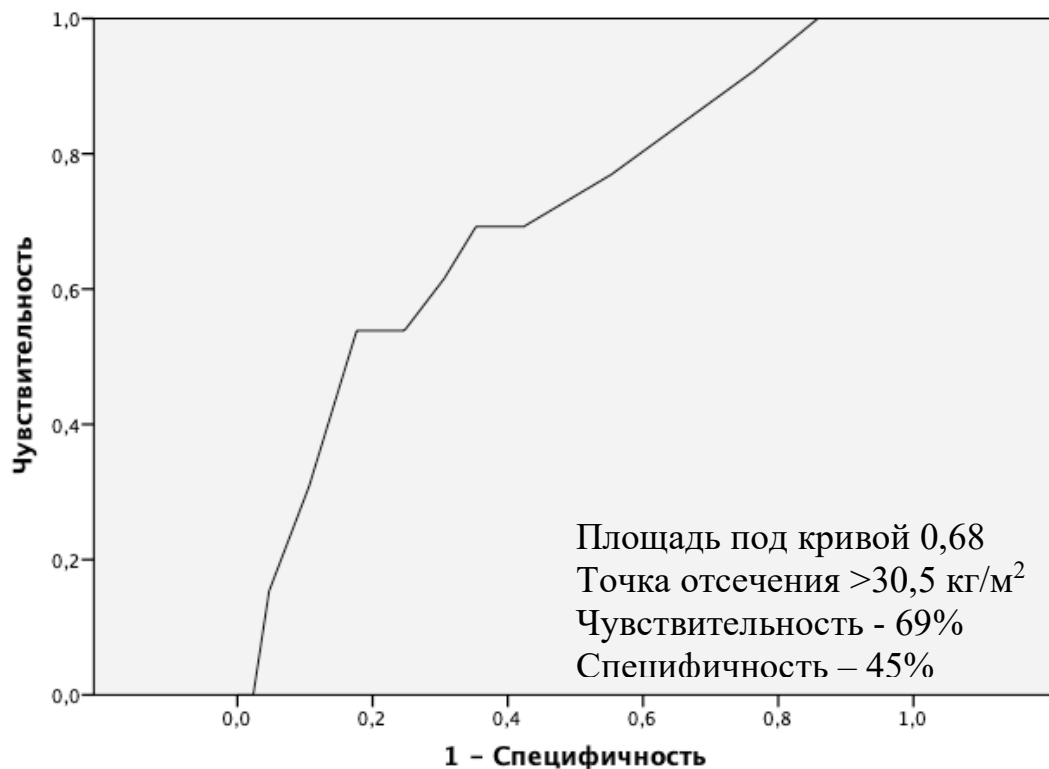


Рисунок 13 - Прогностическая способность ИМТ в определении риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Проведенный анализ позволил установить критический уровень белка S100B в сыворотке крови сразу после операции более 0,103 мкг/л, что может прогнозировать развитие когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде (рисунок 14). Чувствительность метода составила 75%, специфичность –

65%, площадь под кривой составила 0,75, $p=0,006$.

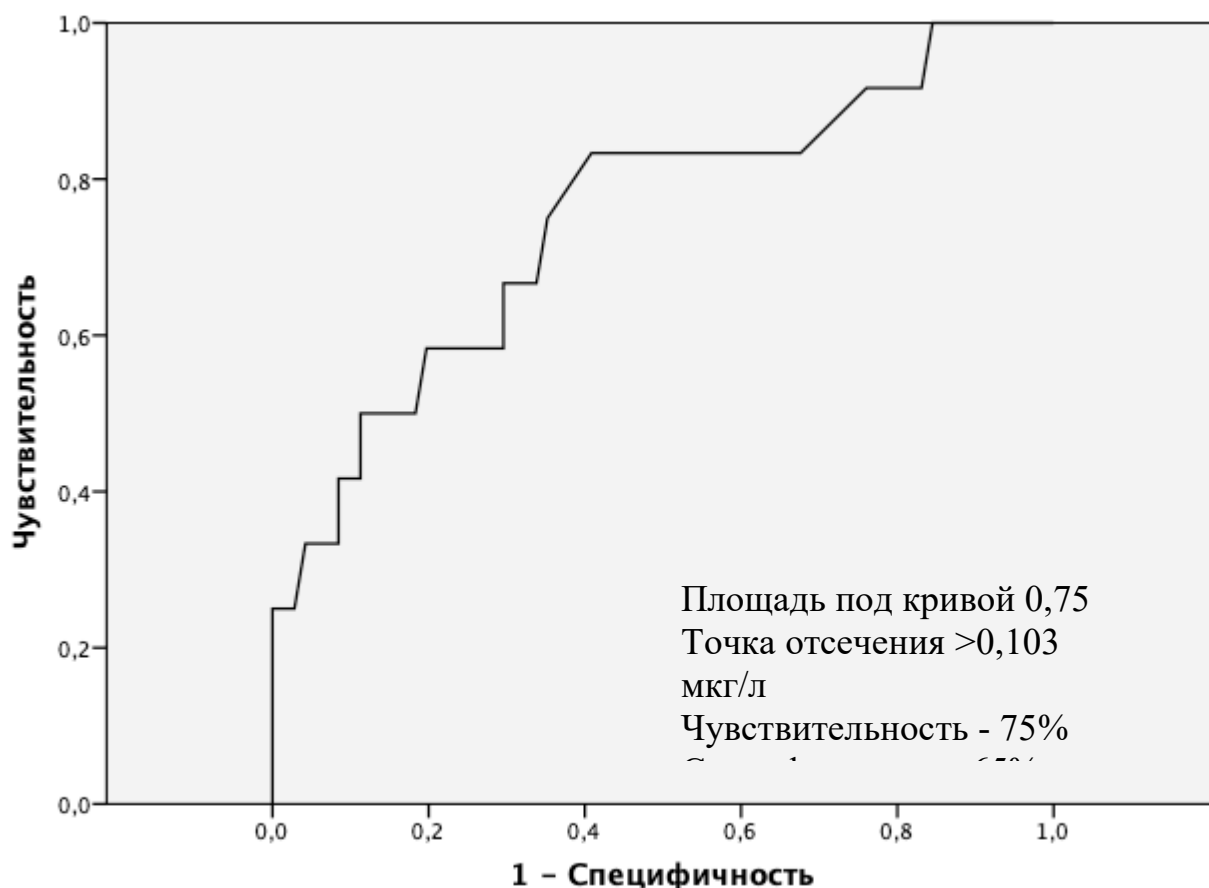


Рисунок 14 - Прогностическая значимость белка S100В сразу после операции для определения риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Установлена связь между развитием когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде и длительностью пребывания пациентов в ОРИТ, точка отсечения - время пребывания в ОРИТ более 353 мин, т.е. более 6 часов (рисунок 15), площадь под кривой 0,78, чувствительность - 77%, специфичность - 66%, $p=0,001$.

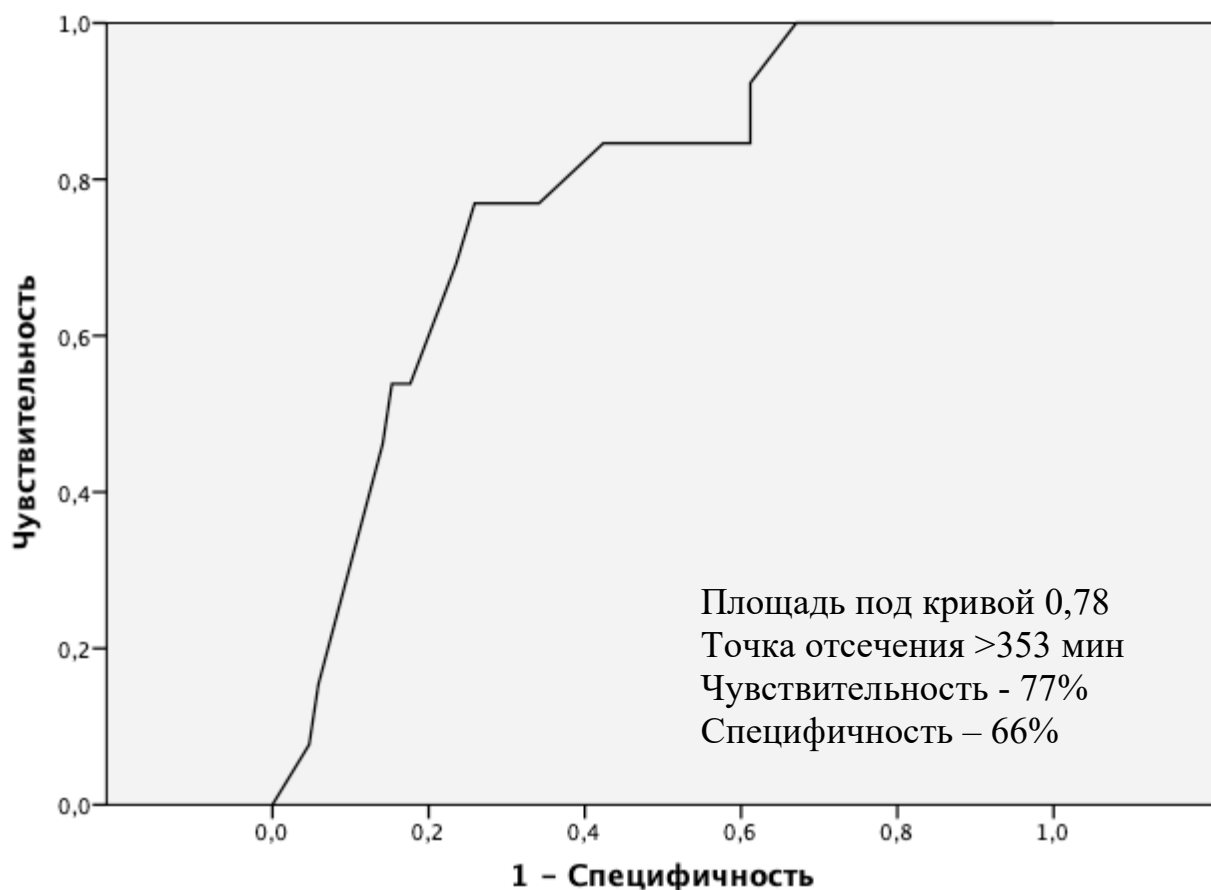


Рисунок 15 - Прогностическая значимость длительности пребывания пациентов в ОРИТ для определения риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Подтверждена прогностическая значимость шкал МОСА и MMSE для оценки когнитивной дисфункции до операции, критический уровень баллов по шкалам менее 23,5 (рисунок 16), площадь под кривой 0,98, $p=0,014$, чувствительность шкал - 100%, специфичность МОСА - 71%, специфичность MMSE - 78%.

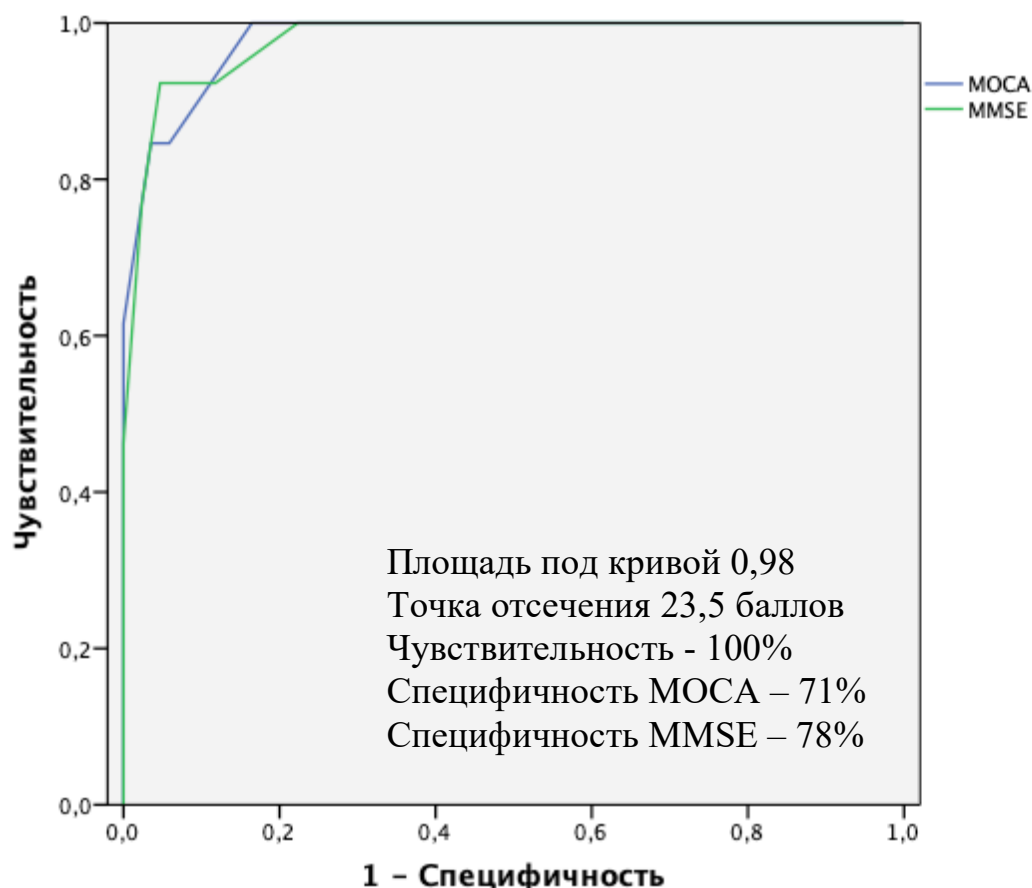


Рисунок 16 - Прогностическая способность применения шкал МОСА и MMSE до операции в определении риска развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

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 корреляции Спирмена $\rho=0,39$, $p=0,0001$), а также прямая слабая корреляционная связь с уровнем белка S100B сразу после операции (коэффициент корреляции Спирмена $\rho=0,26$, $p=0,018$).

Таким образом, выявлены факторы, влияющие на исход оперативного лечения и степень послеоперационной активизации пациента: до операции - это наличие (а) окклюзии или стеноза более 70% контрлатеральной ВСА, (б) ИМТ более 30,5, (в) балл по шкалам MMSE и МОСА менее 23,5; сразу после операции - уровень белка нейрповреждения S100B более 0,103 мкг/л; длительность пребывания пациентов в ОРИТ более 353 мин.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены данные 137 пациентов, отнесенных к группам ингаляционной и тотальной внутривенной анестезии, с применением анестетического прекондicionирования и без него. Все обследованные пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. послеоперационный период был без осложнений, мы не наблюдали инфарктов миокарда, инсультов и летальных исходов до 30 дней.

Выбор методов анестезии в нашем исследовании был основан с одной стороны на особенностях фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, которые потенциально позволяют реализовать программу ускоренного выздоровления пациентов (Fast track) [90; 130; 142; 216], а с другой стороны - на данных мета-анализов о нейропротекторном влиянии галогенсодержащих анестетиков [34; 85]. Использование этих препаратов в настоящее время активно изучается в отношении обеспечения интраоперационной защиты головного мозга от ишемии за счет механизмов фармакологического прекондicionирования [193; 212].

В нашем исследовании оценивали возможность ранней активизации пожилых пациентов после операции каротидной эндартерэктомии проведенной 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 ниже в 2 раза (на 150 минут) по сравнению с группами севофлюрана и пропофола. Это важно для профилактики послеоперационных осложнений и, в частности, когнитивной дисфункции, что подтверждено во многих исследованиях - Heavner J.E (2003) [107], De Hert (2004) и других [109].

Результаты, полученные в нашей работе, по скорости активизации пациентов при различных видах анестезии, сопоставимы с аналогичными исследованиями. Так, время открывания глаз в нашем исследовании составило 10,9 мин в группе севофлюрана и 5,4 мин в группе десфлюрана, а время до экстубации трахеи составило 16,2 мин и 9 мин, соответственно, что согласуется с данными

исследования Dupont (1999), где среднее время, через которое пациенты открывали глаза, составило 13,7 мин при использовании севофлюрана, 7,2 мин при использовании десфлюрана. В работе Fanelli (2006) среднее время до экстубации трахеи составило 8,9 мин в группе десфлюрана, по сравнению с 18,0 мин при анестезии севофлюраном и 16,2 мин при анестезии изофлюраном [90]. Также наши данные согласуются с исследованием F. Vilotta (2009) по времени до экстубации трахеи в группе десфлюрана по сравнению с группой севофлюрана 15 ± 5 мин vs 7 ± 4 мин [57].

Одним из тестов на раннюю активизацию, используемых в исследованиях, является тест с глотком воды. В нашем исследовании время выполнения теста было минимально в группе десфлюрана: 88% пациентов справились с задачей в течение первых 100 секунд после экстубации трахеи, на тот же момент времени в группе севофлюрана с тестом справилось лишь 30%, что согласуется с данными работы McKay (2010) [238].

Другой тест, характеризующий восстановление физических способностей, тест вертикализации. Так, 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. 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) [218], De Vaerdemaeker (2003) [239], La Colla (2007) [240].

Десатурацию у пациентов после анестезии во время переключивания чаще встречали в группе севофлюрана, а именно у пациентов с морбидным ожирением. По видимому, это связано с его большей, чем у десфлюрана, липофильностью

вещества. В группе десфлюрана был только один случай десатурации у пациента с ИМТ>35. Сходные результаты получены в исследованиях Strum [218].

Стабильность гемодинамики (десфлюран и севофлюран обеспечивают гемодинамическую стабильность [100; 109]) для пожилых больных с распространенным атеросклерозом очень важна, поскольку адекватная перфузия головного мозга на всех этапах операции, и в том числе и во время пережатия сонной артерии способствует снижению риска развития осложнений со стороны головного мозга [207], которые в свою очередь во многом лимитируют возможность начала ранней активизации пациентов. В этой связи во время операции особое внимание уделяли поддержанию адекватной перфузии головного мозга (обеспечение стабильности гемодинамики, учет данных доплерографии, церебральной оксиметрии).

Основные параметры кислородного баланса и гемодинамики на этапах операции изменялись незначительно и своевременно поддавались коррекции в случае снижения с помощью катехоламиновой и инфузионной поддержки, статистически значимых отличий между тремя группами не было обнаружено.

По нашим данным использование препаратов для ингаляционной анестезии в концентрациях до 1 МАК в обеих группах не приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям. Следует отметить, что при повышении концентрации вдыхаемого анестетика до 1,3 МАК, более стабильные гемодинамические показатели были в группе, где использовали севофлюран. Для коррекции гипотензии использовали норадреналин в небольших дозах (50–90 нг/кг/мин). Дозы катехоламиновой поддержки в обеих группах значимо не отличались.

Модифицированная шкала Альдрета позволяет произвести интегральную оценку состояния пациентов при переводе из операционной по общеизвестным клиническим признакам. При оценке исследуемых пациентов количество баллов в группе десфлюрана было больше, чем в группе севофлюрана. В группе десфлюрана у пациентов отмечали более стабильный уровень АД, а также более точное и

осознанное выполнение команд. При оценке пациентов по этой шкале получили статистически достоверную разницу между группами различных видов анестезии.

При послеоперационной оценке пациентов по шкале RASS следует отметить, что в группе десфлюрана пациенты быстрее возвращались к исходному уровню бодрствования, чем в группе севофлюрана. 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. Нейроглиальный белок S100B (белок связывающий кальций). Было установлено, что он является специфическим биохимическим маркером при гипоксическом повреждении головного мозга при хирургических операциях на сердце во время и после аортокоронарного шунтирования [188], при инсультах, при субарахноидальном кровоизлиянии [189]. При гипоперфузии и ишемии, которые приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и повреждению нервных клеток, концентрация S100B значительно возрастает [10; 63; 74].

Именно гипоперфузия возникает на основном этапе операции каротидной эндартерэктомии, когда происходит вынужденное пережатие сонной артерии. От того насколько качественно будет защищен головной мозг в этот период будет зависеть окончательный исход операции. В этой ситуации анестезиологу надо решить вопрос о выборе методики анестезии с точки зрения ее нейропротективных свойств.

В настоящей работе мы обнаружили, что после операции у пациентов, которым проводилась анестезия с использованием севофлюрана или десфлюрана отмечался более низкий уровень белка S100B по сравнению с пациентами, анестезия которым осуществлялась на основе пропофола. Эти изменения были зафиксированы сразу после операции и через сутки после оперативного вмешательства. Разницы в концентрациях белка S100B между группами ингаляционных препаратов получено не было. Наши данные свидетельствуют

повреждении мозговой ткани во время операции и о нейропротективных свойствах ингаляционной анестезии севофлюраном и десфлюраном.

Множественные проведенные исследования доказали, что препараты для ингаляционной анестезии вызывают эффект прекондиционирования в головном мозге [235; 236]. По некоторым данным пропофол также обладает нейропротективными свойствами [156]. Но исходя из данных полученных в нашей работе у пропофола эти эффекты (если они есть) выражены в меньшей степени, чем у севофлюрана и десфлюрана. Известны данные о том, что применение пропофола в условиях ингаляционной анестезии полностью блокирует нейропротективный эффект ингаляционных анестетиков на период действия препарата. В нашем исследовании в обеих группах ингаляционной анестезии применялся пропофол для вводной анестезии. Однако по результатам настоящего исследования (судя по динамике уровня белка S100B) как севофлюран так и десфлюран показали значительное нейропротективное воздействие по сравнению с анестезией на основе пропофола. Мы объясняем это тем, что период времени после введения пропофола и до основного этапа операции составлял в нашем исследовании 50 ± 10 минут и действие пропофола заканчивалось задолго до этапа пережатия сонной артерии.

По нашим данным уровень белка S100B указывает на повреждение мозговой ткани во время операции на сонной артерии: достоверные различия были получены сразу после операции и через 1 сутки после операции при межгрупповом и при внутригрупповом анализе. На этапе после операции уровень белка S100B у пациентов групп Сев и Дес увеличился на 30% от исходного уровня, а у пациентов группы Проп его концентрация увеличилась в 3 раза от исходного уровня, что в 2 раза выше, чем в группах Сев и Дес на этом этапе исследования. Через сутки сохранялось то же соотношение.

Исходя из противоречивых данных литературы о способности белка S100B предсказывать развитие когнитивной дисфункции, мы провели корреляционный анализ частоты развития когнитивной дисфункции с уровнем белка S100B на этапах до и после операции. Нами установлена достоверная связь белка S100B сразу после операции с развитием когнитивной дисфункцией, но

предоперационный уровень белка у всех пациентов находился в зоне референтных значений.

Известно, что когнитивная дисфункция развивается после оперативного лечения у каждого четвертого пациента [50; 79; 110; 229]. Нами проведено исследование по шкалам психологической оценки состояния MMSE и МОСА.. 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, признаки которой сохранялись до выписки пациентов из стационара.

При изучении влияния методики анестетического прекондиционирования скорость восстановления реакций, характеризующих активизацию пациентов, в группе десфлюрана была быстрее, чем в группе севофлюрана, однако данные статистически незначимы. Несмотря на отсутствие различий между группами по результатам психологических тестов когнитивная функция после операции у всех 39 пациентов сохранилась на дооперационном уровне.

Одной из важных задач нашей работы было определение периоперационных факторов риска развития когнитивной дисфункции у пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии.

С помощью ROC-анализа и корреляционного анализа выявлены факторы, влияющие на исход оперативного лечения: наличие окклюзии или стеноза более 70% контрлатеральной сонной артерии, ИМТ более 30,5 кг/м², балл по шкалам MMSE и МОСА менее 23,5, уровень белка нейроповреждения S100B сразу после операции более 0,103 мкг/л, 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 недостаточности.

Таким образом, учет факторов риска до операции, оценка состояния когнитивной функции при поступлении, мониторинг кислородного баланса, системной и церебральной гемодинамики во время операции и своевременная их коррекция, а также ранняя активизация пожилых пациентов является эффективным клиническим подходом для предупреждения развития когнитивной дисфункции, что сокращает число послеоперационных осложнений, ускоряет восстановление пациентов после оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анестезия на основе десфлюрана позволяет провести наиболее быстрое и безопасное восстановление пациентов после КЭАЭ, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Применение методики анестетического прекондиционирования на основе десфлюрана может способствовать сохранению когнитивных способностей пациентов.

Пациенты имеют одновременно несколько факторов риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции до операции, учитывая данные литературы [27; 47]. Выявлены нами факторы риска развития когнитивной дисфункции, часть из которых немодифицируемые (ИМТ, возраст, наличие значимого атеросклеротического поражения обеих ВСА, результат тестирования по шкалам МОСА и MMSE), на другие мы можем повлиять путем выбора метода и тактики анестезии (уровень белка S100B, длительность пребывания пациента в ОРИТ).

При исследовании мнестических процессов по данным пробы с удержанием серии изолированных слов выявлено, что у большинства пациентов еще в предоперационный период возможности оперативной памяти были снижены. 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%). Рисуночные задания тестов, направленные на выявление зрительно-пространственных связей, свидетельствуют об инертности психических процессов, свойственных органическому характеру поражения головного мозга.

Во время операции важно мониторировать церебральную перфузию и оксигенацию (церебральная оксиметрия, ретроградное давление, линейная скорость кровотока в СМА) для своевременной коррекции состояния пациента.

Скорость восстановления реакций, характеризующих активизацию пациентов, в группе десфлюрана были быстрее, чем в группе севофлюрана и быстрее, чем в группе пропофола.

При переводе из операционной в отделение реанимации всем пациентам проводили оценку степени активизации по модифицированной шкале Aldrete, наибольшее количество баллов, а следовательно, наиболее активное и восстановленное состояние сознания, дыхание и кровообращения было у пациентов группы десфлюрана. Эти данные также подтверждают почасовая оценка пациентов по Ричмондской шкале ажитации и седации, тесты на активизацию.

Проведение операций на сонных артериях у пациентов пожилого и старческого возраста возможно без ущерба для когнитивной функции при тщательном учете и коррекции возможных факторов риска, выборе метода анестезии, интраоперационной тактики и послеоперационного ведения на основе принципов ранней активизации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- АТФ - аденозинтрифосфат
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия
- ЛСК - линейная скорость кровотока
- МАК – минимальная альвеолярная концентрация
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- СМА - средняя мозговая артерия
- СрАД - среднее артериальное давление
- ТДК - транскраниальная доплерография
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФК – функциональный класс
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧСС - частота сердечных сокращений
- ЭКГ - электрокардиограмма
- MMSE - Mini-Mental State Examination
- МОСА - Montreal Cognitive Assessment test (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
- PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови
- $PaCO_2$ – напряжение углекислого газа в артериальной крови
- rSO_2 – региональная церебральная сатурация
- SaO_2 - насыщение артериальной крови кислородом
- SvO_2 - насыщение крови кислородом в яремной вене
- ОА- общая анестезия

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 нейропротекции 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 $>30,5$ кг/м², наличие окклюзии или стеноза более 70% контралатеральной внутренней сонной артерии, оценка по

шкалам МОСА и MMSE ниже 23,5 баллов, концентрация белка S100B в сыворотке крови более 0,103 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 активизация пожилых пациентов после каротидной эндартерэктомии рекомендуется ингаляционная анестезия на основе десфлурана.
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 кг/м², наличие атеросклеротического поражения контралатеральной ВСА в виде окклюзии или стеноза более 70%, когнитивного статуса (балл по шкале МОСА, MMSE менее 23,5), уровня белка S100B более 0,103 мкг/л после операции.
5. Для профилактики развития когнитивной дисфункции длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии при неосложненном течение операции рекомендуется не более 6 часов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Алиев В.А., Яворовский А.Г., Шапошников А.А., Лория И.Ж., Ветшева М.С. Сравнительная оценка современных ингаляционных анестетиков при каротидной эндартерэктомии// Общая реаниматология. - 2019. - №15; 1. - с. 27-38
- 2.Белобородова Н.В. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриев, Е.А. Чернявская // Общая реаниматология. 2011.-VII.- № 6.- С. 72-76.
- 3.Глыбочко П.В. Хирургия быстрого восстановления в условиях урологического стационара: трудности и перспективы / П.В.Глыбочко, Е.А.Безруков, Т.М.Алексеева, и др. // Медицинский вестник Башкортостана. - Том 12, № 3 (69). 2017. - С. 118-125.
4. Ингаляционная индукция и поддержание анестезии / под ред. профессора Лихванцева В.В. - М.: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2013. - 320 с.
- 5.Караськов А.М. Возможности церебральной оксиметрии в оценке эффективности коллатерального кровообращения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии / А.М. Караськов, Е.Н. Левичева, О.В. Каменская и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. - №6. - С. 37-41.
- 6.Караваяев Б.И. Метаболизм в головном мозге при каротидной эндартерэктомии (оксигенация, электролитный баланс, потребление глюкозы) / Б.И.Караваяев, А.В.Гавриленко, С.И. Скрылев и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. – Т. 12, №4. – С. 43–47.
- 7.Карпенко А.А. Оценка защиты мозга с помощью церебральной оксиметрии при операциях каротидной эндартерэктомии / А.А. Карпенко, Е.Н. Левичева, В.Б. Стародубцев и др.// Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. - №1.-С.113–117.
8. Кулинский В.И. Биохимико-фармакологические механизмы различных видов гипоксического прекондиционирования ишемии головного мозга мышей / В.И.

- Кулинский, Т.В. Гаврилина, Л.Н. Минакина, В.Ю. Ковтун // Биомед. химия. 2006. — Т. 52, Вып. 3. — С.309–316.
9. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О.С. Левин. - М.: МЕД пресс-информ, 2011. - 192 с.
10. Голубев А.М. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор) / А.М. Голубев, А.Н. Кузовлев, В.В. Антонова и др.// Общая реаниматология. 2018. - №14(3). - С. 68-81
11. Лихванцев В.В. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование /В.В. Лихванцев, В.В. Мороз, О.А. Гребенчиков и др. // Общая реаниматология. 2012. - Т. 8. №1. - С. 61-66.
12. Лихванцева В.В. Практическое руководство по анестезиологии: 2-е издание, перераб. и доп. / под редакцией В.В. Лихванцева М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 552 с.
13. Ломиворотов В.В. Влияние дистантного ишемического прекондиционирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением / В.В. Ломиворотов, В.А. Шмырев, Д.Н. Пономарев и др. // Анестезиология и реаниматология. 2015. - Т. 60. № 1. - С. 33-38.
14. Ломиворотов В.Н. Прекондиционирование в кардиохирургии / В.В. Ломиворотов, А.М. Караськов; отв. ред. В.Н. Ломиворотов; Новосиб. науч.-исслед. ин-т патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. - Новосибирск : Гео, 2010.- 125 с.
15. Лубнин А.Ю. Церебральная оксиметрия / А.Ю. Лубнин, А.В. Шмигельский // Анест. и реаниматол. 1996. – №2. – С. 85-90.
16. Лубнин А.Ю. Церебральный оксиметр INVOS –3100 / А.Ю. Лубнин, А.В. Шмигельский, А.Ю. Островский// Анестезиология и реаниматология. -1995. - №4. - С.68-71.
17. Мандель И.А. Влияние гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на развитие периоперационных осложнений и транспорт

кислорода в коронарной хирургии с применением искусственного кровообращения / И.А. Мандель, Ю.К. Подоксенов, С.Л. Михеев и др. // Анестезиология и реаниматология. 2018. - №63(1). - С.38-45

18. Маслов Л.Н. Сравнительный анализ кардиопротекторной и антиаритмической эффективности раннего и позднего гипоксического preconditionирования / Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов, А.В. Крылатов и др. // Бюлл. Экспериментальной биологии и медицины. 2013. – Том 156. - №12. – С. 705-708.
19. Маслов, Л.Н. Гипоксическое preconditionирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца / Л.Н. Маслов, Ю.Б. Лишманов, Т.В. Емельянова и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. – Т. 17, № 3. – С. 27–36
20. Морган Д.Э. Клиническая анестезиология. /Д.Э. Морган, М.С. Михаил, М.Д. Марри - М.: Издательство «БИНОМ». 2019. - 1216 с.
21. Образцов М.Ю. Влияние типа анестезии на церебральную оксигенацию и когнитивные функции при каротидной эндартерэктомии / М.Ю. Образцов, О.Ю. Иващенко, Н.Ю. Иващенко и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017. - Т. 14. № 1. - С. 3-13.
22. Орлов Л.Ю. Церебральная оксиметрия в оценке резервов кровообращения головного мозга в периоперационном периоде у больных с поражением брахиоцефальных артерий /Л.Ю. Орлов, А.В. Бондаренко, Б.И. Караваев и др. // Анестезиология и реаниматология. 2004. - № 5. - С. 77-81.
23. Острые психические расстройства в интенсивной терапии: Практическое руководство для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов и психиатров/ Под ред. акад. РАН проф. Б.Р. Гельфанда и проф. В.Н. Краснова. – М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2014. - 232 с.
24. Пашеев А.В. Влияние современных ингаляционных анестетиков на preconditionирование и защиту миокарда. / А.В. Пашеев, А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер // Вестник интенсивной терапии. 2007. – №4. – С. 67-75.

25. Покровский А.В. «Классическая» каротидная эндартерэктомия / А.В. Покровский // Ангиология и сосудистая хирургия. 2001.- №2.- С. 101-104.
26. Покровский А.В. Можно ли избежать ишемического инсульта с помощью сосудистой операции? / А.В. Покровский // Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2003.-№3.-С.1-10.
27. Попугаев К.А. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы. / К.А. Попугаев, И.А. Савин, А.Ю. Лубнин и др. // Анест и реаниматол. 2012. - №4. - С. 19—27.
28. Рациональная фармакоанестезиология. Практическое руководство / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков, Г.В. Бабалян и др.; Под общей ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикува. М.: Литтерра, 2006. - 800 с.
29. Румянцева С.А. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С.А. Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Силина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. – №3. – С. 64-68.
30. Рыбникова Е.А. Анксиолитический эффект гипоксического preconditionирования у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства / Е.А. Рыбникова, В.И. Миронова, Е.И. Тюлькова, М.О. Самойлов // Журнал ВНД. 2008.- Т.58, № 4.- С. 475–482.
31. Сафонова Л.П. Реоэнцефалография и церебральная оксиметрия в оценке реактивности сосудов головного мозга / Л.П. Сафонова, П.В. Лужнов, Р.В. Родионов и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005.-Т.4, №1. – С. 123-125.
32. Селье Г. Стресс без дистресса. / Г. Селье - М.: Прогресс, 1982. - 128 с.
33. Силина Е.В. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, С.Б. Болевич// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2011. – №12. – С. 36-42.
34. Скобелев Е.И. Программа Fast-Track в хирургии: роль послеоперационного обезболивания / Е.И. Скобелев, И.Н. Пасечник, И.Е. Липин // Анестезиология и реаниматология Доктор.Ру. 2015. – No 15–16 (116–117). – С. 49–53.

35. Скобелев Е.И. Ингаляционная анестезия как компонент программы ускоренного восстановления после хирургических операций / Е.И. Скобелев, И.Н. Пасечник, В.Ю. Рыбинцев // Анестезиология и реаниматология. Доктор. Ру. 2015. – № 15–16 (116–117). – С. 32–36.
36. Соловьева А.П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. / А.П. Соловьева, Д.В. Горячев, В.В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018. - №8(4). - С. 218-230
37. Цейтлин А.М. Ишемическое прекондиционирование мозга / А.М. Цейтлин, А.Ю. Лубнин, В.Л. Зельман, Ш.Ш. Элиава // Патология кровообращения. 2010. - №3. - С. 14-22.
38. Шмигельский А.В. Церебральная оксиметрия у нейрохирургических больных с сосудистой патологией головного мозга / А.В. Шмигельский, А.Ю. Лубнин, О.Б. Сазонова // Анестезиология и реаниматология. 2000. - №4. - С.19-24.
39. Яворовский, А.Г. Анестезиологические аспекты ранней активизации больных после аортокаронарного шунтирования / А.Г. Яворовский, Н.А. Трекова, В.А. Гулешов и др. // Анестезиология и реаниматология, 2002. - N 5. - С.13-17.
40. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. - №2. - с.13-17.
41. Aburahma A.F. Shunting during carotid endarterectomy / A.F. Aburahma, A.Y. Mousa, P.A. Stone // J. Vasc. Surg. 2011. – Vol. 54, №5. – P. 1502-1510
42. Adamczyk S. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K ATP channel. / S Adamczyk, E Robin, M Simerabet et al. // Br J Anaesth. 2010. - №104. - P. 191–200.
43. Alserr A.H. Using serum s100-β protein as a biomarker for comparing silent brain injury in carotid endarterectomy and carotid artery stenting / AH Alserr, H Elwan, CN Antonopoulos et al. // Int Angiol. 2019. - №38(2). - P.136-142

44. Al Sultan A.Y.A. Anesthetic Considerations for Carotid Endarterectomy: A Postgraduate Educational Review / AYA Al Sultan, AMA Alsubhi // *Anesth Essays Res.* 2018. - № 12(1). - P. 1-6.
45. Arfvidsson B. S100B concentrations increase perioperatively in jugular vein blood despite limited metabolic and inflammatory response to clinically uneventful carotid endarterectomy / B. Arfvidsson, T.K.Nilsson, L. Norgren // *Clin Chem Lab Med.* 2015. - # 53(1). - P. 111-7
46. Badenes R. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanesthesia procedures. / R. Badenes, M.L. García-Pérez, F. Bilotta // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016. - 29. - P.576–81.
47. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. “Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society.” // *Journal of the American College of Surgeons.* 2015. - vol. 220,2:136-48.e1.
48. Ballard C. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial./ C. Ballard, E.Jones, N.Gauge et al.// *PloS One.* 2012. - 7(6). - P.e37410.
49. Ballotta E. Clinical Outcomes of Carotid Endarterectomy in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Ipsilateral Intracranial Stenosis. /E. Ballotta, A Toniato, A Da Roit, C. Baracchini // *World J Surg.* 2015. - 39. - P. 2823–30.
50. Baracchini C. Carotid endarterectomy protects elderly patients from cognitive decline: a prospective study. / C. Baracchini, F. Mazzalai, M. Gruppo et al. // *Surgery.* 2012. - 151. - P. 99–106.
51. Barnett H.J. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. / HJ Barnett, RW Gunton, M Eliasziw, et al. // *JAMA.* 2000. - 15;283(11). - P. 1429-36.
52. Bedford N.M. Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: a comparison with sevoflurane. / N.M. Bedford, J.G. Hardman, M.H. Nathanson // *Anesth. Analg.* 2000. - 91 (1). - P. 152—5.

53. Bergeron D. Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table /D. Bergeron, K. Flynn, L. Verret et al. // J Am Geriatr Soc. 2017. - 65(5). - P.1067-1072
54. Biberthaler P. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study / P. Biberthaler, U. Linsenmeier, K. Pfeifer et al. // Shock. - Vol. 25, №5. — P. 446-453.
55. Bickler, P.E. Isoflurane preconditions hippocampal neurons against oxygen- glucose deprivation: role of intracellular Ca²⁺ and mitogen-activated protein kinase signaling / P.E. Bickler, X. Zhan, C.S. Fahlman // Anesthesiology. 2005. - 103(3). —P.532–539
56. Bielenberg G.W. Effects of nimodipine on infarct size and cerebral acidosis after middle cerebral artery occlusion in the rat / G.W. Bielenberg, M. Burniol, R. Rosen et al // Stroke. 1990. - Vol. 21. - № 12. - P. IV90-IV92.
57. Bilotta F. Early postoperative cognitive recovery after remifentanyl-propofol or sufentanyl-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial / F. Bilotta, R. Caramia, F.P. Paoloni et al. // Eur. J. Anesthesiol. 2007. – Vol. 24. – P. 122–127.
58. Blaudszun G. Superiority of desflurane over sevoflurane and isoflurane in the presence of pressure-overload right ventricle hypertrophy in rats / G. Blaudszun, D.R. Morel // Anesthesiology. 2012. – Vol. 117, No 5. – P. 1051–1061
59. Bo M. Risk of Cognitive Decline in Older Patients After Carotid Endarterectomy: An Observational Study / Bo M., Massaia M., Speme S. et al. // J Am Geriatr Soc. 2006. - 54. - P. 932-936
60. Bossema E.R. Cognitive functions in carotid artery disease before endarterectomy / E.R. Bossema, N. Brand, F.L. Moll et al. // J Clin Exp Neuropsychol. 2006.- 28. - p.357–69.
61. van Boven WJ Impact of different surgical strategies on perioperative protein S100β release in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. / WJ van Boven, A Morariu, SP Salzberg // Innovations (Phila). 2013. - 8(3). - P. 230-6.
62. Boulanger M. Periprocedural risk of myocardial infarction after carotid endarterectomy and carotid angioplasty and stenting. / M. Boulanger, E. Touzé // Arch Cardiovasc Dis. 2016. - 109(3). - P.159-62.

63. Cakir Z. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury / Z. Cakir, S. Aslan, Z. Umudum et al. // *Am J Emerg Med.* 2010. - Vol. 28.- P. 61-67.
64. Caldwell J.E. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. / J.E. Caldwell, M.J. Laster, T. Magorian et al. // *Anesthesiology.* 1991. - 74.- P. 412—8.;
65. Calligaro K.D. Correlation of carotid artery stump pressure and neurologic changes during 474 carotid endarterectomies performed in awake patients/ K.D. Calligaro, M.J. Dougherty // *J Vasc Surg.* 2005. – Vol. 42, №4. – P. 684-689
66. Campbell B.C.V. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. / BCV Campbell, WH van Zwam, M Goyal et al. HERMES collaborators. // *Lancet Neurol.* 2018. - 17(1). - P. 47-53.
67. Campos-Pires R. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. / R. Campos-Pires, T. Hirnet, F. Valeo et al. // *Br J Anaesth.* 2019. - 123(1). - P. 60-73.
68. Carta M.G. Patients with carotid atherosclerosis who underwent or did not undergo carotid endarterectomy: outcome on mood, cognition and quality of life./M.G. Carta, M.E. Lecca, L. Saba et al.//*BMC Psychiatry.* 2015.-15. -277 p.
69. Carr Z.J. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature / ZJ Carr, TJ Cios, KF Potter, JT Swick // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018. - 6. - P.18(10);64.
70. Connolly ES Jr. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy. / ES Jr Connolly, CJ Winfree, A. Rampersad et al. // *Neurosurgery.* 2001. - 49(5). - P. 1076-82.
71. Casati A. Continuous monitoring of Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients Undergoing Major Abdominal surgery Minimizes Brain Exposure to Potential Hypoxia / A. Casati, G. Fanelli, P. Pietropaoli et al. // *Anesthesia and Analgesia.* 2005. - Vol. 101. - P. 740-747

72. Carson N. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. / N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018. 33(2). - P. 379–88.
73. Cason B.A. Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits /B.A. Cason, A.K. Gamperl, R.E. Slocum R.F. Hickey//*Anesthesiology*. 1997.–№87.–P. 1182- 1190
74. Chen F. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis./ F. Chen, G. Duan, Z. Wu et al. // *BMJ Open*. 2017. - 11;7(10). - P. e014629.
75. Chi Y.L. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia./ Y.L. Chi, Z.S. Li, C.S. Lin et al. //*Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017. -21(6). - P, 1346-1354.
76. Cho H. Cerebral monitoring by oximetry and somatosensory evoked potentials (SSEP) during carotid endarterectomy / H. Cho, E.M. Nemoto, H. Yonas et al. // *J. Neurosurgery*. 1998. - Vol. 89. - P. 533-538.
77. Chopp M. Transient hyperthermia protects against subsequent forebrain ischemic cell damage in the rat. / M. Chopp, H. Chen, K.L. Ho et al. // *Neurology*. 1989. - 39(10). - P.1396-8.
78. Ceyhan D. The effect of cerebral oximeter use on the shunt placement concerning carotid endarterectomy surgery / D. Ceyhan, C. Ovali //*Ann Card Anaesth*. 2019. - 22(2). - P.158-161.
79. CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010. - 41 (10 Suppl). - P. S31–4.
80. Cumming T.B. The Montreal Cognitive Assessment: short cognitive evaluation in a large stroke trial./ T.B. Cumming, J. Bernhardt, T. Linden// *Stroke*, 2011. - 42. - P. 2642–44.
81. Dahl N.A. Prolong anoxic survival due to anoxia rpe-exposure: brain ATP, lactate and pyruvate / N.A. Dahl, W.M. Balfour//*Am J Physiol*. 1964.-207.-P. 452-6.

- 82.Dave K.R. Remote organ ischemic preconditioning protect brain from ischemic damage following asphyxial cardiac arrest. / K.R. Dave, I. Saul, R. Prado et al. // *Neurosci Lett*. 2006. - 14;404(1-2). - P. 170-5.
- 83.Dereski M.O. Normal brain tissue response to photodynamic therapy: histology, vascular permeability and specific gravity. / M.O. Dereski, M. Chopp, Q. Chen, F.W. Hetzel// *Photochem Photobiol*. 1989. - 50(5). - P. 653-7.
- 84.De Rango P. Summary of Evidence on Early Carotid Intervention for Recently Symptomatic Stenosis Based on Meta-Analysis of Current Risks. / P. De Rango, M.M. Brown, S. Chaturvedi et al. // *Stroke*. 2015. - 46(12). - P. 3423-36.
- 85.Dexter F. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane / F. Dexter, E.O. Bayman, R.H. Epstein // *Anesth. Analg*. 2010. -Vol. 110. -N 2. -P. 570–580.
- 86.Ebert T.J. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review / T.J. Ebert, C.P. Harkin, M. Muzi// *Anesth. Analg*. 1995. – Vol. 81, 6 Suppl. – P. S11– S22
- 87.Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / W. Yang, L.-S. Kong, X.-X. Zhu, et al. // *Medicine*, 2019. - Volume 98; Issue 18. - P. e15383
- 88.Eintrei C. Local application of 133 xenon for measurement of regional cerebral blood ow (rCBF) during halothane, en urane and iso urane anesthesia in humans./ C. Eintrei, W. Leszniewski, C. Carlsson// *Anesthesiology*. 1985. - 63 (4). - P. 391—4.;
- 89.Ely E.W. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. / E.W. Ely, A. Shintani, B. Truman et al. // *JAMA*. 2004. - 14;291(14). - P. 1753-62.
- 90.Fanelli G. Fast-track anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, multicentre, blind comparison of desflurane-remifentanil or sevoflurane-remifentanil / G. Fanelli, M. Berti, A. Casati // *Eur. J. Anaesthesiol*. 2006. – Vol. 23. – P. 861–868.

91. Fontes M.T. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. / M.T. Fontes, R.C. Swift, B. Phillips-Bute et al. // *Anesth Analg*. 2013 . - 116(2). - P. 435-42.
92. Gabriel R.A. Practice Variations in Anesthesia for Carotid Endarterectomies and Associated Outcomes. /R.A. Gabriel, A. Lemay, S.S. Beutler, R.P. Dutton, R.D. Urman // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016. - 30. -P. 23–9.
93. Gelmers H.J. Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials / H.J. Gelmers, M. Hennerici // *Stroke*. 1990. - Vol. 21. - P. V81-IV84.
94. Giustiniano E. Cerebral oximetry during carotid clamping: is blood pressure raising necessary? / E. Giustiniano, A. Alfano, G.M. Battistini et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010. - 11(7). - P. 522-8.
95. Girard L.P. Complication rates after left- versus right-sided carotid endarterectomy. / L.P. Girard, T.E. Feasby, M. Eliasziw et al. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009. - 2. - P. 642–47.
96. Ghosh A. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress /A. Ghosh, C. Elwell, M. Smith // *Anesth Analg*. 2012. - 115(6). - P.1373-83.
97. Godet G. Anaesthesia for carotid endarterectomy: comparison of hypnotic- and opioid-based techniques. / G. Godet, M. Reina, M. Raux et al. // *Br J Anaesth*. 2004. - 92(3). - P. 329-34.
98. Grilli M. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-KB activation / M. Grilli, M. Pizzi, M. Memo et al. // *Science*. 1996. - Vol. 274. - P. 1383-1385
99. De Georgia M.A. Multimodal monitoring in the neurological intensive care unit. / M.A. De Georgia, A. Deogaonkar // *Neurologist*. 2005. - 11(1). - P. 45-54.
100. Guarracino F. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study / F. Guarracino, G. Landoni, L., Tritapepe et al. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2006.–Vol. 20, No 4.– P. 477–483.
101. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary / T.G. Brott, J.L. Halperin, S. Abbara // *Vascular Medicine*. 2011. - 16(1). - P. 35–77

102. Guo J.Y. Effects of propofol versus sevoflurane on cerebral oxygenation and cognitive outcome in patients with impaired cerebral oxygenation. / J.Y. Guo, J.Y. Fang, S.R. Xu, M. Wei, W.Q. Huang // *Ther Clin Risk Manag* 2016. - 12. - P. 81–85.
103. Halandras P.M. Vascular Surgery and Geriatric Patients. / P.M. Halandras // *Clin Geriatr Med*, 2019. - 35.- P. 93–101
104. Hara H. Nimodipine prevents postischemic brain damage in the early phase of focal cerebral ischemia / H. Hara, H. Nagasawa, K. Kogure // *Stroke*. 1990. - Vol.21. - P. IV102-IV104.
105. Hassen G.W. A new model of ischemic preconditioning using young adult hippocampal slice cultures / G.W. Hassen, D. Tian, D. Ding, P.J. Bergold // *Brain Res Brain Res Protoc*. 2004. - 13(3). - P.135-43.
106. Hayakata T. Changes in Csf S100b and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury / T. Hayakata, T. Shiozaki, O. Tasaki et al. // *Shock*. 2004. - Vol. 22, №2. — P. 102-107. ,
107. Heavner J.E. Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia / J.E. Heavner, A.D. Kaye, B.K. Lin, T. King // *Br. J. Anaesth*. 2003. - Vol. 91. N 4. - P. 502–506.
108. Herrmann M. A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery / M. Herrmann, A.D. Ebert, D. Tober et al. / *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 1999. - Vol.16. - P. 513-518.
109. de Hert S.G. Effects of desfluran and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients / S.G. de Hert, P.J. van der Linden, P.W. ten Broecke et al. // *Anesthesiology*. 2001 – № 95. – P. 357-363
110. Heyer E.J. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy / E.J. Heyer, D.C. Adams, R.A. Solomon et al. // *Stroke*. 1998. - 29.- P.1110–15.
111. Heyer E.J. Arterial Blood Pressure Management during Carotid Endarterectomy and Early Cognitive Dysfunction / E.J. Heyer, J.L. Mergeche, Z.H. Anastasian, et al. // *Neurosurgery*. 2014. – Vol. 74, №3. – P. 245–253.

112. Hofer A. Monitoring of selective antegrade cerebral perfusion using near infrared spectroscopy in neonatal aortic arch surgery / A. Hofer, B. Haizinger, G. Geiselseder et al. // *European Journal Of Anaesthesiology*. 2005. - Vol 22(4). - P. 293-298
113. Holmstrom A. Cerebral blood flow at 0,5 and 1,0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. / A. Holmstrom, J. Akeson // *J. Neurosurg. Anesth*. 2003. - 15 (2). - P. 90—7
114. Homason J.W. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 nonventilated patients / J.W. Homason, A. Shintani, J.F. Peterson et al. // *Crit Care*. 2005. - Vol 9. - P. R375-R381.
115. Howell S.J. Carotid endarterectomy / S.J. Howell // *British journal of anaesthesia*. 2007. - Vol. 99, №1. - P. 119–131.
116. Hu J. S100 beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes / J. Hu, A. Ferreira, L.J. Van Eldik // *J. Neurochem*. 1997. - V. 69. - P. 2294-2301
117. Hu L. Hypoxic preconditioning protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through AMPK/eNOS/PGC-1 α signaling pathway / L. Hu, L. Zhou, X. Wu et al. // *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. - № 11. - P. 7378-7388.
118. Hughes C.G. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. / C.G. Hughes, M.B. Patel, N.E. Brummel et al. // *Intensive Care Med*. 2018. - 44(3). - P. 345-355.
119. Iglesias I. Monitoring cerebral oxygen saturation significantly decreases postoperative length of stay: A prospective randomized study / I. Iglesias, J.M. Murkin, D. Bainbridge et al. // *Heart Surgery Forum*. 2003. - Vol. 6 (4). - P. 204
120. Induction of tolerance in rat cortical neurons: hypoxic preconditioning / U. Bruer, M.K. Weih, N.K. Isaev et al. // *FEBS Lett*. 1997. - 414(1). - P. 117-21.
121. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. / N. Ciesielska, R. Sokołowski, E. Mazur et al. // *Psychiatr Pol*. 2016. - 50(5). - P.1039-1052.

122. Iannuzzi E. Desfluran and sevoflurane in elderly patients during general anesthesia: a double blind comparison / E. Iannuzzi, M. Lannuzzi, G. Viola et al. // *Minerva Anesthesiol.* 2005. - Vol. 71. N 4. - P. 147–155.
123. Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 420–432
124. Jakobsen C.J., Berg H., Hindsholm K.B. et al. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures / J. Jakobsson // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2007. – Vol. 21, No 5. – P. 664–671.
125. Jackson J.C. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. / J.C. Jackson, N. Mitchell, R.O. Hopkins // *Psychiatr Clin North Am.* 2015. - 38(1). - P. 91-104.
126. Jildenstal P.K. Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial / P.K. Jildenstal, J.L. Hallen, N. Rawal, A. Gupta, L. Berggren // *Eur J Anaesthesiol.* 2011. - 28. - P. 213–9.
127. Jin Z. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. / Z. Jin, O. Piazza, D. Ma, G. Scarpati, E. De Robertis // *Minerva Anesthesiol.*, 2019. - 85(1). - P. 83-89.
128. Johnson T. Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients / T. Johnson, T. Monk, L.S. Rasmussen et al. // *Anesthesiology*, 2002. - Vol. 96. - P. 1351-1357.
129. Jovic M. Anesthetics and cerebral protection in patients undergoing carotid endarterectomy. / M. Jovic, D. Unic-Stojanovic, E. Isenovic et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015. - 29. - P. 178–84.
130. Juhaszova M. Role of glycogen synthase kinase-3beta in cardioprotection. / M. Juhaszova, D.B. Zorov, Y. Yaniv et al. // *Circ Res.* 2009. - 104(11). - P. 1240-52.
131. Juhaszova M. The identity and regulation of the mitochondrial permeability transition pore where the known meets the unknown. / M. Juhaszova, D.B. Zorov, M. Gleichmann, M.P. Mattson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. - 1123. - P. 197–212.
132. Kalimeris K. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: comparison of propofol to sevoflurane anesthesia. / K. Kalimeris, S. Kouni, G. Kostopanagiotou et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2013. - 27. - P. 1246–52.

133. Kamenskaya O.V. Brain Oxygen Supply Parameters in the Risk Assessment of Cerebral Complications During Carotid Endarterectomy / O.V. Kamenskaya, I.Y. Loginova, V.V. Lomivorotov // *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2017. - 31(3). - P. 944-949
134. Kapinya K.J. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent./ K.J. Kapinya, D. Lowl, C. Futterer et al. // *Stroke*, 2002. - 33 (7). - P. 1889–1898.
135. Kato S. Cerebral Blood Flow Measurement by Near-Infrared Spectroscopy During Carotid Endarterectomy / S. Kato, K. Yoshitani, Y. Ohnishi // *J Neurosurg Anesthesiol.*, 2016. - 28. - P. 291–95.
136. Kaye A. The comparative effects of des urane and iso urane on lumbar cerebrospinal uid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors. / A. Kaye, I.J. Kucera, J. Heavner et al. // *Anesth. Analg.*, 2004. - 98. -P. 1127-32.
137. Kato H. Induction of tolerance to ischemia: alterations in second-messenger systems in the gerbil hippocampus. / H. Kato, T. Araki, K. Murase, K. Kogure // *Brain Res Bull.*, 1992. - 29(5). - P. 559-65.
138. Ki S.H. Quantitative analysis of the effect of end-tidal carbon dioxide on regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing carotid endarterectomy under general anaesthesia./ S.H. Ki, J.H. Rhim, J.H. Park et al. // *Br J Clin Pharmacol.* 2018. - 84(2). - P. 292-300.
139. Kim M.B. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia / M.B. Kim, D.S. Ward, C.R. Cartwright et al. // *J. Clin. Monitoring&Computing.* 2000.- Vol. 16. - P. 191-199.
140. Kitagawa K. Free radical generation during brief period of cerebral ischemia may trigger delayed neuronal death. / K. Kitagawa, M. Matsumoto, T. Oda et al. // *Neuroscience.* 1990. - 35(3). - P. 551-8.
141. Kitano H. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain / H. Kitano, J.R. Kirsch, P.D. Hurn, S.J. Murphy // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. - 27 (6). - P. 1108–1128.
142. Krenk L. Delirium in the fast-track surgery setting /L. Krenk, L.S. Rasmussen, H. Kehlet // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2012. - 26. - P.345–353

143. Kristensen, S.D. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) / S.D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014. - Vol.31, No10. – P.517-573.
144. Kuzkov, V.V. Total Intravenous Versus Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia in Elective Carotid Endarterectomy: Effects on Cerebral Oxygenation and Cognitive Functions / V.V. Kuzkov, M.Y. Obratsov, Ivashchenko // *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2018. - 32(4). - P.1701-1708
145. Kuzuya, T. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia / T. Kuzuya, S. Hoshida, N. Yamashita // *Circulat. Res.*, 1993. - Vol.72. - P.1293–1299.
146. Lau, W.C. Effect of regional cerebral oxygen saturation monitoring on neurological outcome In patients undergoing aortic arch surgery. / W.C. Lau, [Электронный ресурс] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149148>
147. Lee H.T. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo / H.T. Lee, A. Ota-Setlik, Y. Fu, S.H. Nasr, C.W. Emala // *Anesthesiology*, 2004. - 101(6). - P. 1313-24.
148. Lee, J.J. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats / J.J. Lee, L. Li, H.H. Jung et al. // *Anesthesiology*, 2008. – 108. –P.1055–1062.
149. Lenz, C. Local coupling of cerebral blood flow to cerebral glucose metabolism during inhalational anesthesia in rats: desflurane versus isoflurane / C. Lenz, T. Frietsch, C. Futterer et al. // *Anesthesiology*, 1999. - 91 (6). - P. 17-20.
150. LeSar, C.J. Permissive hypertension during awake eversion carotid endarterectomy: a physiologic approach for cerebral protection. / C.J. LeSar, L.R. Sprouse, W.B. Harris // *J. Am. Coll. Surg.*, 2014. –Vol.218, №4.–P. 760-766.
151. Li, Q.F. Isoflurane preconditioning activates HIF-1alpha, iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury / Q.F. Li, Y.S. Zhu, H. Jiang // *Brain Res.*, 2008. - 1245. - P.26-35

- 152.Liu, Y. Protection of rat hippocampus against ischemic neuronal damage by pretreatment with sublethal ischemia / Y. Liu, H. Kato, N. Nakata, K. Kogure // *Brain Res.*, 1992. - 586(1). - P. 121-4.
- 153.Ljungqvist, O. Enhanced Recovery After Surgery: A Review / O. Ljungqvist, M. Scott, K.C. Fearon // *JAMA Surg.*, 2017. - 152(3). - P. 292-298.
- 154.Litaker, D. Preoperative risk factors for postoperative delirium // D. Litaker, J. Locala, K. Franco et al. // *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2001. - Vol. 23. - P. 84-89.
- 155.Meyer, N.J. Brain dysfunction in critically ill patients--the intensive care unit and beyond. /N.J. Meyer, J.B. Hall // *Crit Care*. 2006. - 10(4). - P. 223.
- 156.Lloyd, A.J. Does carotid endarterectomy lead to a decline in cognitive function or health related quality of life? / A.J. Lloyd, P.D. Hayes, N.J. London, P.R. Bell, A.R. Naylor // *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004. - 26(6). - P. 817-25.
- 157.Lobo, M. Carotid endarterectomy: review of 10 years of practice of general and locoregional anesthesia in a tertiary care hospital in Portugal / M. Lobo, J. Mourão, G. Afonso // *Braz J Anesthesiol.*, 2015. - 65(4). - P. 249-54
- 158.Lutz, L.J. The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane / L.J. Lutz, J.H. Milde, L.N. Milde// *Anesthesiology*. 1991. - 74. - P. 504-7.
- 159.Maekawa, T. Local cerebral blood ow and glucose utilization during isoflurane anaesthesia in the rat. / T. Maekawa, C. Thommasino, H.M. Shapiro et al. // *Anesthesiology*, 1986. - 65. - P. 144-51
- 160.Massop, D. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPPHERE Worldwide Registry first 2,001 patients. / D. Massop, R. Dave, C. Metzger et al. SAPPHERE Worldwide Investigators. // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009. - 73(2). - P. 129-36.
- 161.Marcucci, G. Complete transposition of carotid bifurcation: can it be an additional risk factor of injury to the cranial nerves during carotid endarterectomy? / G. Marcucci, F. Accrocca, R. Gabrielli et al. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011. - 13(5). - P. 471-4.

162. McCormick P.W., Goetting M.G., Stewart M. et al. Comparison of near-infrared spectroscopy and EEG in detection of cerebral hypoxia // *Crit. Care Med.* – 1990. – Vol.18. – P. 203.
163. McCormick, P.W. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and haemodynamics / P.W. McCormick, M. Stewart, M.G. Goetting // *Crit. Care Med.* 1991.- Vol. 19(1). - P. 89-97.
164. McCormick, P.W. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans / P.W. McCormick, M. Stewart, M.G. Goetting, G. Balakrishnan// *Stroke.* 1991. - Vol.22. P.596-602
165. Meldrum, B.S. Protection against hypoxic/ischaemic brain damage with excitatory amino acid antagonists. Review / B.S. Meldrum, M.C. Evans, J.H. Swan, R.P. Simon // *Med Biol.*, 1987. - 65(2-3). - P. 153-7.
166. Meng, L. Monitoring cerebral tissue oxygen saturation at frontal and parietal regions during carotid artery stenting / L. Meng, M. Hall, F. Settecase, R.T. Higashida, A.W. Gelb // *J Anesth.* 2016. - 30(2). - P. 340-4.
167. Merin, R.G. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood ow in the chronically instrumented dog / R.G. Merin, J.M. Bernard, M.F. Doursout, M. Cohen, J.E. Chelly// *Anesthesiology*, 1991. - 74 (3). - P. 568—74.
168. Milde, L.N. The cerebral and systemic hemodynamic and metabolic effects of desflurane-induced hypotension in dogs / L.N. Milde, J.H. Milde // *Anesthesiology.* 1991. - 74(3). - P. 513-8.
169. Mirski, M. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST) / M.A. Mirski, J.J. Lewin III, S. LeDroux et al. // *Intensive Care Med.* 2010. - Vol. 36. - P. 1505-1513.
170. Miyashita, K. Induction of ischaemic tolerance in gerbil hippocampus by pretreatment with focal ischaemia. / K. Miyashita, H. Abe, T. Nakajima et al. // *Neuroreport.* 1994. - 6(1). - P. 46-8.

171. Mohandas, B.S. Impact of monitoring cerebral oxygen saturation on the outcome of patients undergoing open heart surgery. / B.S. Mohandas, A.M. Jagadeesh, S.B. Vikram // *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2013.- 16(2).- P.102–6.
172. Moller, J.T. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen et al. // *Lancet*. 1998. - Vol. 351.- P. 857-861.
173. Monk, T.G. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan et al. // *Anesthesiology*. 2008. - Vol. 108. - P. 18-30
174. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system / B.W. Moore // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965. - Vol. 19. - P. 739-744.
175. Moritz, S. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. / S. Moritz, P. Kasprzak, M. Arlt, K. Taeger, C. Metz // *Anesthesiology*. 2007. - 107. - P.563–69.
176. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation*. 1986. - Vol. 74 - P. 1124-1136.
177. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian et al. // *J Am Geriatr Soc* 2005. - 53. - P. 695–99.
178. Nielsen, H.B. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. / H.B. Nielsen // *Front Physiol*. 2014. - 5. -P. 93.
179. Nussmeier, N.A. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate / N.A. Nussmeier, C. Arlund, S. Slogoff // *Anesthesiology*. 1986. - Vol. 64. - P. 165-170
180. Ornstein, E. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood ow in patients with intracranial mass lesion. / E. Ornstein, W.L. Young, L.H. Fleischer, N. Ostapkovich // *Anesthesiology*. 1993. - 79 (3). - P. 498-2.

181. Page V. Delirium in critical care 2nd Edition / V.J. Page, E.W. Ely // Cambridge UNIVERSITY PRESS, 2015. - 256 p.
182. Pagel, P.S. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dog. / P.S. Pagel, D.A. Hettrick, D. Lowe, J.P. Tessmer, P.C. Warlittier // Anesthesiology. 1995. - 83 (5). - P. 1021—35
183. Pape, M. The long term effect of sevoflurane on neuronal cell damage and expression of apoptotic factors after cerebral ischemia and reperfusion in rats. / M. Pape, K. Engelhard, E. Eberspächer et al. // Anesth. Analg. 2006. - 103 (1). - P. 173–179.
184. Patelis, N. General versus local anesthesia for carotid endarterectomy: Special considerations. / N. Patelis, M. Diakomi, A. Maskanakis, // Saudi J Anaesth. 2018. - 12(4). - P. 612-617.
185. Payne, R.S. Sevofluran-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. / R.S. Payne, O. Akca, N. Roewer et al. // Brain Res. 2005. - 1034 (1-2). - P.147-152.
186. Petrosillo, G. In vivo hyperoxic preconditioning protects against rat-heart ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and cytochrome c release / G. Petrosillo, N. Di Venosa, N. Moro et al. // Free Radic Biol Med. 2011. - № 50(3). - P. 477-483.
187. Pennekamp, C.W. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review / C.W. Pennekamp, M.L. Bots, L.J. Kappelle et al. // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009. - Vol. 38, №5. – P. 539–545.
188. Pelinka, L. Release of S100B differs during ischemia and reperfusion of the liver, the gut, and the kidney in rats / L. Pelinka, N. Harada, L. Szalay et al. // Shock. 2004. - Vol. 21, №1. — P. 72-76. ,
189. Pelinka, L. Serum S 100 B: A Marker of Brain Damage in Traumatic Brain Injury with and without Multiple Trauma / L. Pelinka, E. Toegel, H. Redl et al. // Shock. 2003. -Vol. 19, №3. — P. 195-200.

190. Piazza, O. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis / O. Piazza, E. Russo, S. Cotena et al. // *British Journal of Anaesthesia*. 2007. - Vol. 99. №4. - P. 518–521.
191. Pickard, J.D. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial / J.D. Pickard, C.D. Murray, R. Illingworth // *B. M. J.* 1989. - Vol. 298. - P. 636-642
192. Pisani, M.A. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit / M.A. Pisani, T.E. Murphy, P.H. Van Ness, et al. // *Arch Intern Med*. 2007. - Vol. 167(15). - P. 1629-34.
193. Pravdic, D. Anesthetic-induced preconditioning delays opening of mitochondrial permeability transition pore via protein Kinase C-epsilon-mediated pathway. / D. Pravdic, F. Sedlic, Y. Mio, et al. // *Anesthesiology*. 2009. - 111(2). - P. 267-74.
194. Przyklenk, K. Ischemic preconditioning: exploring the paradox. / K. Przyklenk, R.A. Kloner // *Prog Cardiovasc Dis*. 1998. – Vol. 40. – P. 517–5470
195. Qiao, Y. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. / Y. Qiao, H. Feng, T. Zhao et al. // *BMC Anesthesiol* 2015. - 15. - P. 154.
196. Qiu, C. Is longer sevoflurane preconditioning neuroprotective in permanent focal cerebral ischemia? / C. Qiu, B. Sheng, S. Wang, J. Liu // *Neural Regen Res* 2013. - 8. - P. 2126–33.
197. Rampil, I.J. The electroencephalographs effects of desflurane in humans / I.J. Rampil, S.H. Lockhart, E.I. Eger et al. // *Anesthesiology*. 1991.- 74. -P.434-9.
198. Rasmussen, L.S. Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction / L.S. Rasmussen, J. Steinmetz // *Curr Opin Anesthesiol*. 2015. - 28. - P. 631–635.
199. Roach, G.W. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Ineffectiveness of burst suppression therapy; in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction / G.W. Roach, M.F. Newman, J.M. Murkin et al. // *Anesthesiology*. 1999. - Vol. 90. - P. 1255-1264.

200. Robson, M.J. Jugular Bulb Oxyhemoglobin Desaturation, S100B, and Neurologic and Cognitive Outcomes After Coronary Artery Surgery / M.J. Robson, R.P. Alston, I.J. Deary, P.J. Andrews, M.J. Souter // *Anesth. Analg.* 2001. - Vol. 93. - P. 839-845.
201. Romsis, P. Fructose-1, 6-bisphosphate for improved outcome after hypothermic circulatory arrest in pigs / P. Romsis, T. Kaakinen, K. Kiviluoma et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003. - Vol. 125. - P. 686-698.
202. Rörtgen, D. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial / D. Rörtgen, J. Kloos, M. Fries et al. // *Br. J. Anaesth.* 2010. - Vol. 104. N 2. - P. 167–174.
203. Ross, S. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. / S. Ross, P. Foëx // *Br J Anaesth.* 1999. - Vol. 82. - P. 622–632.
204. Rosen, H. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after CPB / H. Rosen, L. Rosengren, J. Herlitz, C. Blomstrand et al. // *Stroke.* 1998. - Vol. 29. - P. 473-477.
205. Royse, C.F. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. / C.F. Royse, D.T. Andrews, S.N. Newman et al. // *Anaesthesia.* 2011. - 66. - P. 455– 64.
206. Sang, H. Isoflurane produces delayed preconditioning against spinal cord ischemic injury via release of free radicals in rabbits / H. Sang, L. Cao, P. Qiu et al. // *Anesthesiology.* 2006. - 105(5). - P.953-960.
207. Sakai, H. Isoflurane provides long term protection against focal cerebral ischemia in the rat. / H. Sakai, H. Sheng, R.B. Yates et al. // *Anesthesiology.* 2007. - 106 (1). - P. 92–99.
208. Schneider, J.R. A comparison of results of carotid endarterectomy in octogenarians and nonagenarians to younger patients from the mid-America vascular study group and the society for vascular surgery vascular quality initiative./ J.R. Schneider, C.R. Jackson, I.B. Helenowski et al. // *J Vasc Surg.* 2017. - 65. - P. 1643–52.
209. Schoen, J. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial / J. Schoen, L. Husemann, C. Tiemeyer et al. // *British journal of Anaesthesia,* 2011. - 106(6). - P. 840-50.

210. Shi, S. Ischemic preconditioning reduces ischemic brain injury by suppressing nuclear factor kappa B expression and neuronal apoptosis. / S. Shi, W. Yang, X. Tu, C. Chen, C. Wang // *Neural Regen Res.* 2013. - 8(7). - P. 633-8.
211. Shmelev, V.V. Prevention of cognitive disorders in postoperative period after carotid endarterectomy. / V.V. Shmelev, M.I. Neimark // *Anesteziol Reanimatol* 2013. - 4. - P. 9–14.
212. Sedlic, F. Differences in production of reactive oxygen species and mitochondrial uncoupling as events in the preconditioning signaling cascade between desflurane and sevoflurane. / F. Sedlic, D. Pravdic, M. Ljubkovic et al. // *Anesth Analg.* 2009. - 109(2). - P. 405-11.
213. Simon, R.P. Prior ischemic stress protects against experimental stroke. / R.P. Simon, M. Niuro, R. Gwinn // *Neurosci Lett.* 1993. - 163(2). - P. 135-7.
214. Silverstein, J.H. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment / J.H. Silverstein, J. Steinmetz, A. Reichenberg et al. // *Anesthesiology.* 2007. - Vol. 106. - P. 431-435.
215. Silbert, B. Cognitive decline in the elderly: Is anaesthesia implicated? / B. Silbert, L. Evered, D.A. Scott // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2011. - 25. - P. 379–393.
216. Smith, C. Mental function after general anaesthesia for transurethral procedures / C. Smith, M. Carter, P. Sebel, P. Yate // *British Journal of Anaesthesia.* 1991. - Vol. 67. - P. 262-268.
217. Stoneham, M.D. Blood pressure manipulation during awake carotid surgery to reverse neurological deficit after carotid cross-clamping. / M.D. Stoneham, O. Warner // *Br J Anaesth.* 2001. - 87(4). - P. 641-4.
218. Strum, E.M. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study / E.M. Strum, J. Szenohradszki, W.A. Kaufman et al. // *Anesth. Analg.* 2004. - Vol. 99. N 6. - P. 1848–1853.
219. Swyers, T. Volatile anesthetic-induced preconditioning / T. Swyers, D. Redford, D.F. Larson // *Perfusion.* 2014. – Vol. 29, No 1. – P. 10–15.

220. Tachibana, S. Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study / S. Tachibana, T. Hayase, M. Osuda, S. Kazuma, M. Yamakage // *J Anesth.* 2015. -29.-P.627-630.
221. Trivedi, D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations / D. Trivedi // *Primary Health Care Research & Development* 2017. - 18. - P. 527–528.
222. Unic-Stojanovic, D. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. / D. Unic-Stojanovic, S. Babic, V. Neskovic // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013. - 27. - P. 1379–83.
223. Vlasov, T.D. Ischemic preconditioning of the rat brain as a method of endothelial protection from ischemic/reperfusion injury / T.D. Vlasov, D.E. Korzhevskii, EA. Polyakova// *Neurosci Behav Physiol.* 2005.-35(6). - P. 567-72.
224. Watanabe, J. Improvement of cognitive function after carotid endarterectomy — a new strategy for the evaluation of cognitive function. / J. Watanabe, T. Ogata, O. Hamada et al.// *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014. - 23. - P. 1332–36.
225. Waje, N.D. Cerebral Oximetry During CEA: Is It an Ideal Monitor? / N.D. Waje, M.M. Maddali, N. Chatterjee // *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017. - 29(4). - P. 465-466.
226. Weber, N.C. The effect of anesthetics on the myocardium — new insights into protection. / N.C. Weber, B. Precker, W. Shlack // *Europ. J. Anest.* - 2005. - 22(9). - P.647-657.
227. Williams, A.J. Neuroprotection with the proteasome inhibitor MLN519 in focal ischemic brain injury: relation to nuclear factor kappaB (NF-kappaB), inflammatory gene expression, and leukocyte infiltration. / A.J. Williams, J.R. Dave, F.C. Tortella // *Neurochem Int.* 2006. - 49(2). - P. 106-12.
228. *Surgery for Stroke.* / J.M. Williams, Ch. McCollum // Eds R.M. Greenhalgh, L.H. Hollier. New York. 1993. – P. 129-138.
229. Wilson, D.A. Post-carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain

- scans. / D.A. Wilson, J. Mocco, A.L. D'Ambrosio et al. // *Neurol Res* 2008. - 30. - P. 302–06.
230. White, B.C. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / B.C. White, J.M. Sullivan, D.J. DeGracia // *J. Neurol. Sci.* 2000. – Vol. 179, №1-2. – P. 1-33.
231. Xu, K. Short-term hypoxic preconditioning improved survival following cardiac arrest and resuscitation in rats / K. Xu, J.C. Lamanna // *Adv Exp Med Biol.* 2014. - 812. – P. 309-315.
232. Yu, Y. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults / Y. Yu, K. Zhang, L. Zhang et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. - 1. - P. CD010947.
233. Zhao, Z.Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z.Q. Zhao, J.S. Corvera, M.E. Halkos et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. - Vol.285, No2. - P. H579-H588.
234. Zhao, P. Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats / P. Zhao, L. Peng, L. Li et al. // *Anesthesiology.* 2007. - 107(6). - P.963-970.
235. Zheng, S. Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of p38 mitogen activated protein kinase. / S. Zheng, Z. Zuo // *Mol. Pharmacol.* 2004. - 65 (5). - P. 1172–1180.
236. Zeng Z.-W. A meta-analysis of pharmacological neuroprotection in noncardiac surgery: focus on statins, lidocaine, ketamine, and magnesium sulfate / Z.-W. Zeng, Y.-N. Zhang, W.-X. Lin, W.-Q. Zhang, R. Luo // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018. - 22 (6). - P. 1798-1811.
237. Zuo Z. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? / Z. Zuo // *Med. Gas. Res.* 2012. - 2(1). - P.10-20.
238. McKay, R.E. Effect of increased body mass index and anaesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. / R.E. McKay, A. Malhotra, O.S. Cakmakkaya et al. // *Br. J. Anaesth.* 2010. - 104 (2). - P. 175-182.

239. De Baerdemaeker, L.E. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. / L.E. De Baerdemaeker, M.M. Struys, S. Jacobs et al. // Br. J. Anaesth. 2003. - 91 (5). - P. 638-650.
240. La Colla, L. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. / L. La Colla, A. Albertin, G. La Colla, A. Mangano // Br. J. Anaesth. 2007. - 99 (3). - P. 353-358.