

К МЕХАНИЗМАМ ЗАЩИТНЫХ ЭФФЕКТОВ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

УДК 617:615.22
DOI: 10.17816/RCF16262-68

© **В.И. Страшнов, О.Н. Забродин**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Страшнов В.И., Забродин О.Н. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 62–68. doi: 10.17816/RCF16262-68

Поступила в редакцию 15.05.2018

Принята к печати 20.06.2018

◆ Резюме

Представлен обзор данных об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, методах профилактики и лечения послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Проведен сравнительный анализ влияния на развитие ПОКД общей анестезии (ОА) и регионарной анестезии (РА). Дано обоснование преимуществ в этом

отношении РА и ее сочетания с компонентами ОА перед ОА.

◆ **Ключевые слова:** послеоперационная когнитивная дисфункция; общая анестезия; регионарная анестезия; сочетанная комбинированная спинально-эпидуральная анестезия.

TO THE MECHANISMS OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF REGIONAL ANESTHESIA IN RELATION TO THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

© *V.I. Strashnov, O.N. Zabrodin*

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Strashnov VI, Zabrodin ON. To the mechanisms of the protective effects of regional anesthesia in relation to the development of postoperative cognitive dysfunction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):62-68. doi: 10.17816/RCF16262-68

Received: 15.05.2018

Accepted: 20.06.2018

◆ **Abstract.** The review of data on epidemiology, etiology and pathogenesis, methods of prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction (POCD) is presented. A comparative analysis of the influence on the development of POCD of general anesthesia (OA) and regional anesthesia (RA) was carried out. The substantiation

of advantages of RA and its combination with components of OA against OA is given.

◆ **Keywords:** postoperative cognitive dysfunction; general anesthesia; regional anesthesia; spinal-epidural anesthesia.

Когнитивные функции (КФ) представляют собой такие функции нервной системы, как внимание, память, мышление, речь, целенаправленные действия (праксис) и целостное восприятие действительности (гнозис). КФ отвечают за осознание, изучение, познание, восприятие и переработку информации из внешней среды. Нарушения КФ проявляются в снижении внимания, памяти, умственной работоспособности и практических навыков.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — синдром длительного (до года и более) снижения КФ, наступающий в ближайшем послеоперационном периоде и составляющий,

по данным нейропсихологического тестирования, не менее 10 % от дооперационного уровня. Ранняя ПОКД (в течение первой недели после операции) — частое явление в хирургической практике и достигает 30 %, стойкая (продолжающаяся более 3 мес.) — 10 % [22]. У 4–6 % пациентов старше 70 лет ПОКД сохраняется в течение 6 мес. после операции [30]. Отмечают, что до настоящего времени не разработано каких-либо стандартизированных неврологических рекомендаций по поводу выбора метода анестезии с целью предупреждения ПОКД.

Среди этиологических факторов ПОКД выделяют [20]: 1) общую анестезию (О), которая представ-

ляет главный риск развития ПОКД. Развитию ПОКД способствуют использование во время операции общих анестетиков, в особенности галогенсодержащих ингаляционных анестетиков, наркотических анальгетиков, кетамина, а также продолжительность ОА и оперативного вмешательства; 2) сниженный уровень КФ в дооперационном периоде, связанный с низким уровнем образования, хроническими цереброваскулярными заболеваниями, черепно-мозговыми травмами, перенесенными операциями, интоксикациями, пожилым и старческим возрастом и т. п.

Патогенез ПОКД также является многофакторным и включает в себя метаболические, гипоксические, гемодинамические и токсические факторы ОА. Таким образом, этиологию и патогенез ПОКД связывают в первую очередь с ОА. Кроме того, ОА неблагоприятно влияет в клетках на генную транскрипцию, внутриклеточный гомеостаз Са и обновление везикул в пресинаптических образованиях [25].

При обсуждении патологических факторов, оказывающих влияние на клетки головного мозга, обращают внимание на их непосредственное повреждающее действие на нейроны ствола и коры головного мозга. К таким факторам относят тормозящее или повреждающее действие на нейроны средств ОА, и в первую очередь галогенсодержащих общих анестетиков, лактат-ацидоза, свободных радикалов, возбуждающих аминокислот (глутамата). В частности, в эксперименте на крысах было показано, что после длительной экспозиции севофлурана (6 ч) и модельного хирургического вмешательства на органах брюшной полости во всех полях гиппокампа были выявлены морфологические повреждения нейронов, носившие необратимый характер [21].

Важно отметить, что развитию нейрональной дисфункции способствует действие на нейроны головного мозга провоспалительных цитокинов, выделяющихся в процессе системного воспалительного ответа организма на операцию, таких как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [26]. В связи с этим ПОКД рассматривается как следствие сложного воспалительного каскада, разрушающего целостность эндотелия (а вместе с ним и гематоэнцефалического барьера), приводящего к нарушению нейронных связей (хемотоксизма), последующему ускорению нейровоспалительных реакций и инфильтрации макрофагами. Хотя в эксперименте и клинике установлено, что продолжительная анестезия и операция способствуют повышению частоты послеоперационных когнитивных расстройств, но при обсуждении их генеза упор делается именно на роль ОА, а не операции с ее травматичностью и стрессогенностью. Хирургическое вмешательство рассматривается лишь как фактор, запускающий каскад воспалительных реакций, а анестезия, напротив, служит ключевой причиной ПОКД. При этом операция или любая инвазивная манипуляция только усугубляют когнитив-

ные нарушения у пациентов, «склонных» к регрессу ментальных функций [28].

При оценке механизмов ПОКД не учитывают роль связанной с оперативными вмешательствами повышенной афферентной, в частности, ноцицептивной импульсации, поступающей в головной мозг в условиях неадекватной анестезии. Между тем в физиологических условиях адекватный уровень афферентной импульсации необходим для осуществления сознания, в частности КФ.

КФ связаны с активностью различных образований головного мозга, включая его стволовую часть с ретикулярной формацией, и кору, функцией которой является сознание. Определения КФ, данные в начале статьи, во многих пунктах совпадают с понятием «сознание» в его физиологическом и медицинском понимании. Так, согласно одному из многих определений, сознание — высшая, свойственная только человеку, форма отражения действительности, представляющая собой совокупность психических процессов, позволяющих ему ориентироваться в окружающем мире, времени, собственной личности, обеспечивающих преемственность опыта, единство и многообразие поведения. Таким образом, КФ является необходимым компонентом сознания.

Известно значение для поддержания сознания афферентной импульсации, поступающей в центральную нервную систему (ЦНС) с различных проприо- и интерорецепторов, а также органов чувств [5]. Так, выключение оперативным путем зрительного, слухового и обонятельного анализаторов у собак [1, 4] ведет к тому, что сон становится главным фоном их существования. И.П. Павлов в своей книге «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных» приводит описанный А. Штрюмпелем клинический случай: у пациента наблюдалась полная анестезия всего тела и односторонняя слепота и глухота. После закрытия функционирующих глаза и уха можно было в любой момент погрузить его в глубокий сон. Этот факт явился для И.П. Павлова аргументом того, что для «бодрственного, деятельного состояния больших полушарий необходим известный минимальный приток раздражения» [12]. Подобный же случай был описан позднее [18]. Свой вклад в функционирование сознания и тем самым в осуществление КФ вносит симпатическая нервная система (СНС), которая, благодаря своим эфферентным влияниям, оказывает на гипоталамус и кору головного мозга адаптационно-трофическое действие [11].

Удаление верхних шейных симпатических ганглиев у собаки, прерывающее поток эфферентных и афферентных импульсов в ЦНС, приводило к глубокому нарушению высшей нервной деятельности, угасанию выработанных условных рефлексов и преобладанию в коре головного мозга тормозных процессов. Такое животное большую часть времени было неподвижным или находилось в состоянии сна [2].

Многие оперативные вмешательства, особенно внутригрудные и внутрибрюшные, весьма травматичны, так как сопровождаются значительным раздражением рефлексогенных зон, интеро- и проприорецепторов и интенсивной афферентной ноцицептивной импульсацией, поступающей в головной мозг. Это в условиях неадекватной ОА приводит во время операции к выраженной активации симпатико-адреналовой системы (САС) и гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы (ГГАС) [15, 23 и др.] и, как следствие, к тахикардии, нарушениям сердечного ритма, артериальной гипертензии, периферической вазоконстрикции, тканевой гипоксии, метаболическому ацидозу, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), развитию нейрогенной дистрофии внутренних органов [6, 8, 17]. Все эти факторы, нарушая кровообращение и метаболизм в головном мозге, оказывают повреждающее действие на его нейроны.

Общие анестетики и наркотические анальгетики — галотан, оксибутират натрия, гексенал, нембутал, пропофол, морфин, фентанил, кетамин — способствуют нарушению КФ [20] и при этом не предупреждают при травматичных оперативных вмешательствах гиперактивации САС и ГГАС и связанных с ней послеоперационных осложнений [17, 29]. Кроме того, ОА неблагоприятно влияет в клетках на генную транскрипцию, внутриклеточный гомеостаз Са и обновление везикул в пресинаптических образованиях [25].

Во многих случаях после внутригрудных и внутрибрюшных операций, проведенных в условиях неадекватной ОА, нарушаются структуры и функции внутренних органов и систем — сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной, а также наблюдаются тромбоэмболические и инфекционные осложнения, которые не развиваются при использовании регионарной анестезии (РА) [29].

В связи с этим возникает мысль о возможности предупреждения ПОКД путем применения методов РА — эпидуральной анестезии (ЭА), спинальной анестезии (СА) или их сочетания с компонентами ОА, в частности, с помощью разработанного нами при внутригрудных и внутрибрюшных операциях метода сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии — СКСЭА [15, 17].

С целью обоснования выдвинутого предположения мы обратились к изучению базы данных, касающихся рандомизированных контролируемых исследований синдрома ПОКД в группах больных, оперированных, с одной стороны, в условиях ОА, а с другой — с использованием ЭА, СА или их сочетания с компонентами ОА [25, 27, 31]. В отдельных исследованиях ПОКД оценивали до и после операций с применением различных (числом до 10) психометрических тестов. Преимущественными сроками исследования ПОКД в группах сравнения были ранние — 3–7 дней, далее — 1–3 мес. и, наконец, 1–2 года. Как правило, послеоперационные

когнитивные нарушения развивались в течение первой недели после операции, а в последующие сроки значительно ослабевали или проходили. Можно выделить два варианта развития ПОКД: 1) не было достоверных различий в развитии ПОКД при использовании ОА или ЭА, СА или их сочетания [25]; 2) указанные виды РА или их сочетание с ОА способствовали предупреждению ПОКД в первую неделю после операции в сочетании с достоверным уменьшением послеоперационной летальности [27].

Отсутствие значимых различий в группах с применением ОА и РА, отмеченное в ряде исследований [30], можно объяснить несколькими моментами: 1) относительно малой травматичностью (по сравнению с кардиологическими и большими абдоминальными операциями) хирургических вмешательств (урологические, гинекологические, ортопедические операции); 2) пожилым или старческим возрастом пациентов (60–86 лет), уже имевших возрастные когнитивные нарушения, на фоне которых трудно было ожидать их значимого изменения под влиянием того или иного вида анестезии.

Вместе с тем в мультицентровом рандомизированном исследовании с использованием стандартного набора нейропсихологических тестов у пациентов старше 60 лет при крупных некардиологических операциях было обнаружено достоверное уменьшение ПОКД с помощью РА в течение первой недели после операции [27]. В случае уменьшения при использовании РА ПОКД следует отметить более молодой возраст пациентов [25, 27], наличие больших хирургических вмешательств и уменьшение смертности в случае применения РА [27]. Это позволяет предположить, что характерное для ЭА и СА предупреждение широкого спектра послеоперационных осложнений — сердечно-сосудистых, легочных, почечных, тромбоэмболических, инфекционных [29] — вносит свой вклад в предотвращение ПОКД.

Таким образом, при оценке КФ и ее нарушений после операции представляется важным учитывать роль афферентной ноцицептивной импульсации, поступающей в головной мозг в интраоперационном периоде, и эфферентной импульсации, идущей от центральных ядер СНС на периферию, в том числе обратно в структуры головного мозга.

Защитные эффекты методов РА в отношении развития ПОКД могут быть представлены следующим образом. Интенсивная афферентная, в частности, ноцицептивная импульсация, вызываемая раздражением интерорецепторов и рефлексогенных зон во время операции, в случае неадекватной анестезии поступает в головной мозг — ретикулярную формацию ствола мозга, таламус, гипоталамус с его центрами вегетативных и эмоциональных реакций, к базальным ганглиям, лимбической системе и коре головного мозга. В условиях неадекватной анестезии в случае достаточной силы и длительности поступающей в головной мозг афферентной (ноцицептивной) импульсации вначале происходит

возбуждение нервных центров с повышенным выделением нейромедиаторов — ацетилхолина (Ах), норадреналина (НА), серотонина. Подобному развитию событий вначале препятствует выделение нейропептидов антиноцептивной системы (эндорфинов, энкефалинов). Последующую депрессию нейронов коры головного мозга, а затем и подкорковых структур (ретикулярная формация ствола мозга, таламус, гипоталамус) уместно связать с истощением содержания нейромедиаторов и энергетических ресурсов нервных клеток, чему способствует наступающее истощение антиноцептивной системы. Следствием всего этого является развитие психической депрессии и дальнейшее повреждение структуры нейронов.

Высказанные представления подтверждаются следующими фактами. В патогенезе ПОКД выделяют недостаточность холинергической медиации в ЦНС, как результат энергетического дефицита во время и после операции [24]. Подобный дефицит представляется результатом ишемии и гипоксии головного мозга различного генеза. В эксперименте после электростимуляции иммобилизованных крыс отмечено значительное уменьшение содержания НА и Ах в гипоталамусе [10]. При том же виде раздражения обнаружено достоверное снижение уровня НА в среднем мозге и гипоталамусе [14].

Энергетический дефицит, возникающий в нейронах головного мозга, объясним также усиленной афферентной импульсацией, повреждающей митохондрии нейронов, служащих субстратом образования АТФ — источника энергии в клетке. Так, в эксперименте после электростимуляции иммобилизованных крыс в митохондриях нейронов преоптической зоны гипоталамуса развивались реактивные и деструктивные изменения. Отмечены повреждения и в других внутриклеточных органеллах: эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи, в синаптических терминалях, что ведет к нарушению передачи нервного возбуждения [7].

Представляется, что наступающая вследствие стрессорного перевозбуждения во время операции в условиях неадекватной анестезии недостаточность СНС у пациентов пожилого и старческого возраста наслаивается на уже имеющуюся недостаточность этой системы. Важно отметить, что десимпатизация печени у крыс замедляет биотрансформацию в этом органе лекарственных средств и других ксенобиотиков [3], что повышает их активность и токсичность. Так, ряд препаратов, обладающих антиадренергическими свойствами, уменьшает в клинических условиях минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) фторотана (МАК — альвеолярная концентрация ингаляционного анестетика, которая предотвращает движение 50 % больных в ответ на стандартизованный стимул — например, разрез кожи). Напротив, фармакологические средства, обладающие симпатомиметическим действием, увеличивают МАК [9].

В соответствии с представлениями о непосредственном повреждающем действии на нейроны головного мозга компонентов ОА строится и тактика нейропротекции, отличающаяся различными подходами. К ним следует отнести: 1) эндогенное церебропрекондиционирование как средство церебропротекции и метаболической адаптации к транзиторной ишемии [19]; 2) экзогенное (фармакологическое) preconditionирование перед потенциальной ишемией, связанное с оперативным вмешательством.

Так, к числу препаратов, имеющих перспективы широкого клинического применения при ПОКД, относятся антиоксиданты (N-ацетилцистеин, танакан, идебенон, флупиртин, альфа-липоевая кислота и др.), агонисты рецепторов дофамина (ропинирол, прамипексол), нестероидные противовоспалительные средства, ингибирующие циклооксигеназу-2, различные цитокины, факторы роста, пептидергический препарат церебролизин, ингибиторы протеаз [20]. В частности, профилактическое введение перед операцией церебролизина привело к улучшению состояния пациентов, по данным когнитивных тестов и тестов, выявляющих степень выраженности тревоги и депрессии [13].

В целом наличие препаратов различного механизма действия указывает на отсутствие единого фармакологического подхода к предупреждению ПОКД.

Предполагают [31], что оптимальная стратегия предупреждения ПОКД включает РА, комбинируемую с компонентами мультимодальной ОА, что минимизирует необходимость назначения наркотических анагетиков, которые способствуют развитию ПОКД. При этом достаточная глубина седации выступает важным дополнением к РА, что может снизить развитие ПОКД. По мнению указанных авторов, послеоперационная анагезия с помощью ЭА представляется предпочтительнее таковой с помощью наркотических анагетиков благодаря хорошей анагезии и уменьшению частоты тошноты и рвоты.

Такого рода условиям соответствует разработанный нами метод СКСЭА, примененный у 124 больных, оперированных на органах брюшной и грудной полостей [15]. Характеристика больных, методы исследования и результаты подробно описаны в монографии «Предупреждение операционного стресса и его последствий» [17]. Показано, что данный метод позволяет исключить основные факторы операционного стресса: психоэмоциональное напряжение, ноцицептивную импульсацию, нарушения системной гемодинамики, легочного газообмена, спонтанную гипотермию. Метод предупреждает гиперактивацию САС, уменьшает напряжение ГГАС, операционную кровопотерю. При этом сохраняются нормальные показатели глюкозы крови, кислотно-основного состояния, электролитного состава плазмы, высокий диурез. Указанный метод предотвратил актива-

цию ПОЛ, рост общей протеолитической активности плазмы, снижение показателей активности и гемолитической емкости системы комплемента, а также уменьшение концентрации иммуноглобулинов класса G и E.

Продолженная в течение 2–3 дней после операции ЭА позволила эффективно купировать болевой синдром, нормализовать легочную вентиляцию и газообмен, снизить напряжение САС и ГГАС, в ранние сроки восстановить функции желудочно-кишечного тракта, активизировать больных, предотвратить развитие легочных и тромбоэмболических осложнений и несостоятельность кишечных анастомозов. Благодаря адекватному методу анестезиологического обеспечения в послеоперационном периоде не было отмечено видимых нарушений КФ, в частности делирия. Больные после выхода из наркотического состояния находились в ясном сознании, были адекватны, активны и спокойны. Примечательно, что использование СКСЭА способствовало развитию упреждающей аналгезии, длящейся 3–4 ч после операции. Поэтому больные после пробуждения не испытывали боли, могли глубоко дышать и откашливаться. Не было мышечной дрожи, температура тела благодаря согреванию во время операции была нормальной. Последнее осуществлялось благодаря искусственной вентиляции легких теплой (38–40 °С) и увлажненной (до 100 % относительной влажности) воздушно-кислородной смесью. Большинство из них могли с небольшой помощью перебраться с операционного стола на каталку.

На данный метод анестезии был получен патент на изобретение № 2317815 под названием «Способ сочетанной комбинированной спинномозговой и эпидуральной анестезии». Приоритет изобретения — 15 мая 2006 г. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 февраля 2008 г.

Одновременно с СКСЭА использовали разработанный нами метод управляемой гемодинамики, позволяющий в условиях распространенной симпатической блокады оперативно управлять центральным и периферическим кровообращением [16].

В заключение следует отметить, что если бы РА и ее сочетания с компонентами ОА и не имели бы преимущества перед ОА в предотвращении ПОКД, то и в этом случае уменьшение с помощью первых интраоперационных нарушений и послеоперационных осложнений, включая летальность, свидетельствует в их пользу при выборе анестезии.

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе К.С. Деятельность коры больших полушарий головного мозга у собак, лишенных трех дистантных рецепторов: зрительного, слухового и обонятельно-го // Физиологический журнал СССР. – 1936. – Т. 21. – № 4. – С. 784–785. [Abuladze KS. Deyatel'nost' kory bol'shikh polushariy golovnogo mozga u sobak, lishennykh trekh distantnykh retseptorov: zritel'nogo, slukhovogo i obonyatel'nogo. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR*. 1936;21(4):784-785. (In Russ.)]
2. Асратян Э.А. Влияние экстирпации верхних шейных симпатических узлов на пищевые условные рефлексы собаки // Архив биологических наук. – 1930. – Т. 30. – № 2. – С. 243–265. [Asratyan EA. Vliyanie ekstirpatsii verkhnikh sheynykh simpaticeskikh uzlov na pishchevye uslovnyye refleksy sobaki. *Arkhiv biologicheskikh nauk*. 1930;30(2):243-265. (In Russ.)]
3. Аширметов А.Х., Краковский М.Э. Детоксикационная функция печени после ее денервации у крыс // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1989. – Т. 75. – № 9. – С. 1262–1266. [Ashirmatov AK, Krakovskiy ME. Detoksikatsionnaya funktsiya pecheni posle ee denervatsii u krysv. *Sechenov physiological journal of the USSR*. 1989;75(9):1262-1266. (In Russ.)]
4. Галкин В.С. О значении рецепторных аппаратов для работы высших отделов центральной нервной системы // Архив биологических наук. – 1933. – Т. 33. – № 1–2. – С. 27–53. [Galkin VS. O znachenii retseptornykh apparatov dlya raboty vysshikh otdelov tsentral'noy nervnoy sistemy. *Arkhiv biologicheskikh nauk*. 1933;33(1-2):27-53. (In Russ.)]
5. Дерябин В.С. Психология личности и высшая нервная деятельность. О сознании, о «я», о счастье. Психологические очерки. – М.: ЛКИ, 2010. [Deryabin VS. Psikhologiya lichnosti i vysshaya nervnaya deyatel'nost'. O soznanii, o "ya", o schast'e. *Psikhofiziologicheskie ocherki*. Moscow: LKI; 2010. (In Russ.)]
6. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Концепция эпидуральной и сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии как средства предупреждения нейродистрофического компонента интра- и послеоперационных осложнений у больных, подвергнутых абдоминальным и торакальным операциям // Вестник хирургии им. Грекова. – 2001. – Т. 160. – № 1. – С. 70–73. [Zabroodin ON, Strashnov VI. Kontseptsiya epidural'noy i sochetannoy kombinirovannoy spinal'no-epidural'noy anestezii kak sredstva preduprezhdeniya neyrodistroficheskogo komponenta intra- i posleoperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh, podvergnutykh abdominal'nym i torakal'nym operatsiyam. *Vestn Khir Im Grek*. 2001;160(1):70-73. (In Russ.)]
7. Заводская И.С., Кучеренко Р.П. Структурные и функциональные изменения в медиальной зоне переднего гипоталамуса при нанесении животным чрезвычайного раздражения и введении ДОФА // Доклады АН СССР. – 1971. – Т. 196. – № 3. – С. 732–733. [Zavodskaya IS, Kucherenko RP. Strukturnye i funktsional'nye izmeneniya v medial'noy zone perednego gipotalamusa pri nanesenii zivotnym chrezvychaynogo razdrzheniya i vvedenii DOFA. *Doklady AN SSSR*. 1971;(3):732-733. (In Russ.)]
8. Заводская И.С., Морев Е.В. Фармакологический анализ стресса и его последствий. – Л.: Медицина, 1981.

- [Zavodskaya IS, Moreva EV. Farmakologicheskiy analiz stressa i ego posledstviy. Leningrad: Meditsina; 1981. (In Russ.)]
9. Морган-мл. Дж.Эд., Михаил М.С. Клиническая фармакология. Ингаляционные анестетики // Клиническая анестезиология. Книга первая. – М.; СПб.: БИНОМ-Невский Диалект, 2001. – С. 110–128. [Morgan-jr JE, Mikhail MS. Clinical Pharmacology. Inhalation Anesthetics. In: Clinical anesthesiology. Book 1. Moscow; Saint Petersburg: BINOM-Nevskiy Dialekt; 2001. P. 110-128. (In Russ.)]
 10. Морева Е.В. Дистрофии, вызываемые раздражением гипоталамуса, и влияние на них нейротропных средств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1969. [Moreva EV. Distrofii, vyzyvayemye razdrzheniem gipotalamusa, i vliyanie na nikh neyrotropnykh sredstv. [dissertation] Leningrad; 1969. (In Russ.)]
 11. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии. – М.; Л.: Издательство АН СССР, 1962. [Orbeli LA. O nekotorykh dostizheniyakh sovetskoy fiziologii. Moscow; Leningrad: Izdatel'stvo AN SSSR; 1962. (In Russ.)]
 12. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. – М.; Л.: Издательство АН СССР, 1949. [Pavlov IP. Dvadsatiletniy opyt obektivnogo izucheniya vysshey nervnoy deyatel'nosti (povedeniya) zhivotnykh. Moscow; Leningrad; 1951. (In Russ.)]
 13. Полушин А.Ю., Янишевский С.Н., Маслевцов Д.В., и др. Эффективность профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции при кардиохирургических вмешательствах с применением церебролизина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 12. – С. 37–45. [Polushin AY, Yanishewskiy SN, Maslevtsov DV, The efficacy of prevention of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgeries with the use of the cerebrolysin. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(12):37-45. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711712137-45.
 14. Станишевская А.В., Мезенцева Л.Н. Влияние некоторых психофармакологических препаратов на адаптацию в условиях стресса // Фармакология и токсикология. – 1977. – Т. 40. – № 1. – С. 9–12. [Stanishevskaya AV, Mezentseva LN. Vliyanie nekotorykh psikhofarmakologicheskikh preparatov na adaptatsiyu v usloviyakh stressa. Farmakol Toksikol. 1977;40(1):9-12. (In Russ.)]
 15. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Бандар А., и др. Адекватность сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии при верхнеабдоминальных операциях // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 30–33. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Bandar A, et al. Adekvatnost' sochetan'noy kombinirovannoy spinal'no-epidural'noy anestezii pri verkhneabdominal'nykh operatsiyakh. Anesteziol Reanimatol. 2006;(4):30-33. (In Russ.)]
 16. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Страшнов А.В., Мамедов А.Д. Управляемая гемодинамика при внутрибрюшных и внутригрудных операциях в условиях сочетанной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии // Эфферентная терапия. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 67–73. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Strashnov AV, Mamedov AD. Controlled circulation during inter-abdominal and interthoracic operations under combined spinal-epidural general anesthesia. Efferentnaya terapiya. 2011;17(2):67-73. (In Russ.)]
 17. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., и др. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. [Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, et al. Preduprezhdenie intraoperatsionnogo stressa i ego posledstviy. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. (In Russ.)]
 18. Шарапов Б.И. К вопросу о взаимоотношениях двух корковых систем после выключения многих периферических анализаторов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1954. – Т. 4. – № 1. – С. 80–84. [Sharapov BI. K voprosu o vzaimootnosheniyakh dvukh korkovykh sistem posle vyklyucheniya mnogikh perifericheskikh analizatorov. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova. 1954;4(1):80-84. (In Russ.)]
 19. Шмонин А.А. Эндогенная нейропротекция при ишемических нарушениях мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2012. [Shmonin AA. Endogennaya neyroproteksiya pri ishemicheskikh narusheniyakh mozgovogo krovoobrachsheniya (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). [dissertaton] Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
 20. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10. – № 4. – С. 37–43. [Schneider NA. Postoperative cognitive dysfunction. Journal of neurology. 2005;10(4):37-43. (In Russ.)]
 21. Юкина Г.Ю., Белозерцева И. В., Полушин Ю. С., и др. Структурно-функциональная перестройка нейронов гиппокампа после операции под анестезией севофлураном (экспериментальное исследование) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14. – № 6. – С. 65–72. [Yukina GY, Belozertseva IV, Polushin YS, et al. Structural and functional changes in hippocampal neurons after surgery under anesthesia with sevoflurane (experimental research). Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2017;14(6):65-72. (In Russ.)] doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-6-65-72.
 22. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ritchie K. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. Rev Epidemiol Sante Publique. 2000;48(5):459-472.
 23. Halter JB, Pflug AE, Porte D, Jr. Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. J Clin Endocrinol Metab. 1977;45(5):936-944. doi: 10.1210/jcem-45-5-936.
 24. Koponen HJ. Neurochemistry and delirium. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10(5):339-41. doi: 10.1159/000017166.
 25. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2010;22(Suppl.3):67-79. doi: 10.3233/JAD-2010-101086.

26. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004;18(5):407-13. doi: 10.1016/j.bbi.2004.01.004.
27. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(3): 260-266. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x.
28. Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(1):89-97. doi: 10.1097/ACO.000000000000032.
29. Rodgers A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised. *BMJ.* 2000;321(7275):1493. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.
30. Williams-Russo P. Cognitive Effects After Epidural vs General Anesthesia in Older Adults. *JAMA.* 1995;274(1):44. doi: 10.1001/jama.1995.03530010058035.
31. Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(5):1453-1466. doi: 10.1007/s11999-013-3363-2.

♦ Информация об авторах

Виктор Иванович Страшнов — д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vstrashnov@mail.ru.

Олег Николаевич Забродин — д-р мед. наук, старший лаборант, кафедра анестезиологии и реаниматологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ozabrodin@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Viktor I. Strashnov — Dr. Med. Sci. Professor, Anaesthesiology and Reanimatology Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vstrashnov@mail.ru.

Oleg N. Zabrodin — Dr. Med. Sci. Researcher, Anaesthesiology and Reanimatology Department. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ozabrodin@yandex.ru.