

## Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения

© М.В. ЗОЗУЛЯ, А.И. ЛЕНЬКИН, И.С. КУРАПЕЕВ, К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ

ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В обзоре приведены определения понятий послеоперационного делирия и послеоперационной когнитивной дисфункции, представлены основные факторы риска развития этих осложнений с более подробным описанием влияния анестетиков на когнитивную функцию, а также современные теории патогенеза, обоснованные в экспериментальных моделях на животных и *in vitro*. Обсуждены фармакологические подходы к профилактике и лечению послеоперационных когнитивных нарушений.

*Ключевые слова:* послеоперационный делирий, послеоперационная когнитивная дисфункция, патогенез, факторы риска, лечение.

### Информация об авторах:

Зозуля М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3498-4023>; e-mail: ya.zqwt@yandex.ru

Ленькин А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3099-9276>

Курапеев И.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2341-4658>

Лебединский К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

**Автор, ответственный за переписку:** Зозуля М.В. — e-mail: ya.zqwt@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:25-33. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903125>

## Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment

M.V. ZOZULYA, A.I. LENKIN, I.S. KURAPEEV, K.M. LEBEDINSKII

I.I. Mechnikov State Medical University, 191015, St-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

The review defines the concepts of postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction, presents the main risk factors for the development of these complications with a more detailed description of the effect of anesthetics on cognitive function, modern theories of pathogenesis derived from experimental models in animals and *in vitro*. Some pharmacological approaches for the prevention and treatment of postoperative cognitive impairment are also discussed.

*Keywords:* postoperative delirium, postoperative cognitive dysfunction, pathogenesis, risk factors, treatment, review.

### Information about authors:

Zozulya M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3498-4023>; e-mail: ya.zqwt@yandex.ru

Lenkin A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3099-9276>

Kurapeev I.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2341-4658>

Lebedinskii K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

**Corresponding author:** Zozulya M.V. — e-mail: ya.zqwt@yandex.ru

### TO CITE THIS ARTICLE:

Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, Lebedinskii KM. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;3:25-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903125>

Когнитивные нарушения, возникающие в связи с перенесенным оперативным вмешательством и анестезией, включают послеоперационный делирий (ПОД) и послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД) [1]. Согласно определению CAM-ICU (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, метод оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии), делирий характеризуется четырьмя признаками: 1) острое начало или волнообразное течение; 2) нарушение внимания (пациенту трудно сосредоточиться); 3) дезорганизация мышления (пациент легко отвлекается или теряет нить разговора при общении); 4) изменение уровня сознания (гиперактивность, летаргия или сонливость, ступор или кома). Для установления диагноза необходимо наличие 1-го и 2-го признаков и дополнительно либо 3-го, либо 4-го признака [2].

Более узкое понятие послеоперационного делирия, согласно недавно опубликованным рекомендациям Европейского общества анестезиологов (The European Society of Anaesthesiology — ESA) [3], характеризуется острым расстройством сознания, возникшим в течение 5 сут после хирургического вмешательства. Когнитивные расстройства, особенно у пожилых, отрицательно влияют на качество жизни, приводят к социальной и бытовой дезадаптации, увеличивают продолжительность госпитализации, а также стоимость лечения пациентов [4].

Термин ПОКД введен L. Rasmussen [5] для обозначения когнитивных расстройств, развивающихся в раннем (1-я неделя после оперативного вмешательства) и сохраняющихся в позднем (через 3 мес) послеоперационном периоде. В настоящее время термином ПОКД определяют расстройства одной или нескольких когнитивных функций, оцененных с помощью ряда нейропсихологических тестов, проведенных до и после операции, хотя показатели нейропсихологического тестирования нельзя назвать надежными [6]. Последним словом в вопросе терминологии когнитивных расстройств, связанных с анестезией, являются вышедшие в 2018 г. Рекомендации по номенклатуре когнитивных изменений, ассоциированных с анестезией и хирургическим вмешательством [7]. В данных рекомендациях предпринята попытка сблизить терминологию, используемую для оценки когнитивных расстройств в общей популяции, с той, которую используют в периоперационном периоде. Предложены следующие определения:

1. Преоперационный период в соответствии с диагнозом по DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е изд.), установленным вне зависимости от планируемой анестезии и операции:

- легкое нейрокогнитивное расстройство;
- значительное нейрокогнитивное расстройство.

2. Послеоперационный период вплоть до того момента, когда эффекты анестезии и операции будут нивелированы:

— послеоперационный делирий (относится только к раннему послеоперационному периоду). Если делирий возник после выписки пациента из стационара, то термин «послеоперационный» уже не правомочный;

— замедленное нейрокогнитивное восстановление (вплоть до 30-го дня после операции).

3. Ожидаемое восстановление (от 30-го дня после операции вплоть до 12 мес):

— послеоперационное легкое нейрокогнитивное расстройство;

— послеоперационное значительное нейрокогнитивное расстройство.

Термин ПОКД относится к периоду с 30-го дня после анестезии и до 12 мес и включается в группу так называемого ожидаемого восстановления как легкое или значительное послеоперационное нейрокогнитивное расстройство. В этом же документе высказано сомнение по поводу того, что термин «послеоперационный» подразумевает причинно-следственную связь с анестезией и оперативным вмешательством. Рабочая группа признала временное их взаимоотношение, но не этиологию [7].

Активное изучение механизмов развития подобных послеоперационных осложнений с целью их минимизации, выявления факторов риска их развития, методов профилактики и лечения может повысить безопасность пациентов в периоперационном периоде.

### Факторы риска развития ПОД и ПОКД

Не существует единого причинного фактора, ответственного за развитие ПОД и ПОКД. Эти осложнения являются полиэтиологичными, а современные теории в качестве причин развития ПОД и ПОКД рассматривают хирургические факторы и факторы, связанные с анестезией и пациентом.

В систематическом обзоре N. Patel и соавт. [8] на основании результатов 296 наблюдательных и 130 рандомизированных клинических исследований выявлены следующие потенциальные механизмы развития ПОКД: анестезия (15 исследований), системное артериальное давление (5), церебральная ауторегуляция (4), системные воспалительные реакции (26), нейропротективные средства (17), гипотермия и согревание (19 и 6 соответственно). Следует отметить, что влияние гипоксемии и гипотензии на развитие ПОКД не совсем очевидно: в относительно давнем многоцентровом исследовании J. Moller и соавт. [9] выяснили, что когнитивные расстройства после операции у пожилых людей чаще всего развиваются в отсутствие церебральной гипоперфузии или гипоксии. Показано, что ПОКД у оперированных пожилых пациентов наблюдалась значительно чаще, чем у исследуемых той же возрастной категории, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Возраст и продолжительность анестезии, низкий уровень образования, повторные вмешательства, послеоперационные инфекции и респираторные осложнения были факторами риска развития ранней ПОКД, оценка которой проводилась через 1 нед после операции; однако лишь возраст был фактором риска поздней (оцененной через 3 мес после оперативного вмешательства) когнитивной дисфункции [9].

В ряде исследований показано влияние изофлурана на развитие тяжелых неврологических заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [10, 11]. На молекулярном уровне болезнь Альцгеймера характеризуется избыточной продукцией  $\beta$ -амилоидного белка и образованием нейрофибрилярных клубков из гиперфосфорилируемого  $\tau$ -белка, играющего роль в поддержании цитоскелета нейронов [12]. Продукция этих белков приводит к потере синапсов и нейронов в коре и гиппокампе, которые играют важную роль в процессах памяти, обучения и эмоциональных реакциях. Сам белок образуется после серии протеолитических реакций из белка-предшественника  $\beta$ -амилоида (*англ.* amyloid precursor protein — APP). Его расщепление возможно двумя путями: амилоидогенным и неамилоидогенным. В нормальных условиях APP расщепляется неамилоидогенным путем с помощью  $\alpha$ - и  $\gamma$ -секретаз. При патологии основным протеолитическим ферментом APP становится  $\beta$ -секретаза, что

приводит к образованию Аβ-амилоида. Амилоидные бляшки в головном мозге при БА состоят в основном из нейротоксической изоформы Аβ-амилоида Аβ<sub>42</sub>-белка [13]. В экспериментальном исследовании S. Zhang и соавт. [11] выявили, что изофлурановая анестезия длительностью 2 ч способствовала сверхэкспрессии и олигомеризации белка Аβ<sub>42</sub> в гиппокампе у старых крыс, что в конечном счете привело к образованию амилоидных бляшек Аβ-белка. Эти эффекты могут способствовать когнитивным нарушениям, наблюдаемым у крыс после изофлурановой анестезии. В другом исследовании образцов клеток нейроглии человека обнаружили, что влияние изофлурана на нейротоксичность, вызванную гипоксией, зависит от его концентрации. В частности, экспозиция клеток с изофлураном в низких концентрациях может защищать от индуцированной гипоксии активации каспазы 3-го типа (ключевой фермент, запускающий процессы апоптоза клетки), а также тормозить увеличение уровня β-секретазы, тогда как экспозиция с высокими концентрациями изофлурана может усиливать индуцированную гипоксией активацию каспазы 3-го типа и повышать уровень β-секретазы. Показано также ингибирующее влияние изофлурана на постсинаптические никотиновые рецепторы в головном мозге, что приводит к холинергической недостаточности и считается одним из ведущих механизмов развития послеоперационного делирия и когнитивной дисфункции [14].

Существуют противоречивые сведения о воздействии ингаляционных анестетиков на головной мозг. С одной стороны, галогенсодержащие ингаляционные анестетики могут обладать нейротоксичностью, с другой, — в ряде исследований доказаны их нейропротективные эффекты [15, 16]. Скорее следует говорить о двойственности влияния ингаляционных анестетиков на головной мозг, т.е. как о нейропротективном, так и о нейротоксическом воздействии. Интересна в этом аспекте гипотеза о роли кальциевого гомеостаза в реализации того или иного эффекта, вызываемого анестетиками при действии на мозг [17]. Как известно, концентрация ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в цитоплазме в 10 000 раз меньше, чем вне клетки, и в 1000 раз меньше его концентрации в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) — главном внутриклеточном депо  $Ca^{2+}$  в большинстве клеток организма. Изменение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  происходит путем входящих потоков последнего через специальные каналы: на клеточной мембране это NMDA- и другие глутаматные рецепторы,  $Ca^{2+}$ -зависимые каналы L-типа, а перемещение кальция из депо через мембрану ЭР обеспечивается либо инозитол-1,4,5-трифосфатными, либо рианодиновыми (RyR) рецепторами (каналами). Не менее важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза выполняют митохондрии посредством АТФ-чувствительных калиевых каналов и специальных митохондриальных пор, которые осуществляют регуляцию кальциевого гомеостаза и программируемой гибели клетки, или апоптоза [18]. Развитие тех или иных эффектов анестетиков зависит от адекватного или избыточного перемещения кальция в клетку с запуском в последующем либо протективных, либо губительных воздействий на ее структуры. В исследованиях *in vitro* и в экспериментах на животных показано, что при короткой экспозиции с изофлураном и севофлураном в низких концентрациях отмечается адекватное, контролируемое перемещение  $Ca^{2+}$  в цитозоль из ЭР через инозитол-1,4,5-трифосфатные рецепторы. Затем происходит транспорт  $Ca^{2+}$  в митохондрии для синтеза АТФ, что обеспечивает нейропротективные эффекты ингаляционных анестетиков [17, 18].

## Патогенез

В настоящее время нет единого представления о патогенезе ПОКД и ПОД. Одной из ведущих причин развития делирия в послеоперационном периоде также считается дефицит ацетилхолина с последующей дисфункцией холинергической системы [19]. К патогенетическим механизмам, которые могут приводить к развитию этих осложнений, относят: периферический воспалительный ответ организма на хирургическую травму с последующим развитием нейровоспаления [20—22], нарушение целостности гематоэнцефалического барьера с дальнейшим нейрональным повреждением [23, 24], нарушение церебральной ауторегуляции, снижение доставки кислорода, гипергликемию [25—27], предшествующие нейродегенеративные заболевания, накопление металлов в головном мозге [28, 29]. Рассмотрим некоторые из предполагаемых механизмов более детально.

### Дефицит холинергической активности

Холинергический механизм в центральной нервной системе представлен в основном базальным ядром Мейнерта, импульсы от которого проецируются на новую кору, и ядром перегородки, воздействующим на гиппокамп. Их активация связана с такими важными высшими функциями, как память, внимание, бодрствование и обработка сенсорной информации [19]. Мускариновые (M—) рецепторы в ЦНС, которые более распространены и играют большую роль по сравнению с никотиновыми (N—) рецепторами, в основном представлены постсинаптическими M<sub>1</sub>-рецепторами. Антагонистическое действие на эти рецепторы токсинов и некоторых препаратов с антихолинергической активностью приводит к появлению таких симптомов, как галлюцинации и помутнение сознания [30]. В систематическом обзоре С. Fox и соавт. [30] констатируют, что у пожилых пациентов, принимавших антихолинергические препараты до операции, в послеоперационном периоде значительно чаще развивались когнитивные нарушения и делирий. В литературе [32] системно присутствует описание так называемого центрального антихолинергического синдрома — специфического осложнения общей анестезии, проявляющегося нарушениями пробуждения в форме его замедления, резкого психомоторного возбуждения или выраженной мышечной дрожи, в основе патогенеза которого лежит острый дефицит центральной холинергической активности. Антихолинергические препараты, используемые в анестезиологии и интенсивной терапии, в большинстве своем проявляют избирательный антагонизм в отношении мускариновых рецепторов (атропин, скополамин), однако некоторые имеют смешанный механизм действия (антигистаминные препараты, антипсихотики, трициклические антидепрессанты), в то время как другие снижают секрецию ацетилхолина (опиаты, бензодиазепины, клонидин). При недостаточности витамина B<sub>1</sub>, наблюдаемой при энцефалопатии Вернике, происходит снижение синтеза ацетилхолина вследствие нарушения синтеза его предшественника — ацетил-коэнзима А. В эксперименте на животных с индуцированной тиаминовой недостаточностью введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы способствовало уменьшению выраженности симптомов недостаточности витамина B<sub>1</sub> — атаксии, офтальмоплегии и нарушений поведения [33]. Важную роль холинергической недостаточности доказывает почти полное восстановление ментального статуса у пациентов с делирием после внутривенного введения фи-

зостигмина — ингибитора ацетилхолинэстеразы, фермента, расщепляющего ацетилхолин в синаптической щели. Угнетение его активности приводит к повышению концентрации ацетилхолина, конкурентному связыванию последнего с  $M_1$ -постсинаптическими рецепторами и восстановлению холинергической активности [34]. Однако не во всех исследованиях получены подобные результаты. К примеру, пероральный прием пациентами с высоким риском осложнений после кардиохирургических вмешательств ингибитора холинэстеразы ривастигмина не привело к снижению частоты развития делирия [35].

Следует отметить еще одну важную реакцию холинергической системы на травму, связанную с хирургическим вмешательством. Противовоспалительные медиаторы активируют афферентные волокна *n. vagus*, сигналы по которым идут до дорсальных моторных ядер, а затем через эфферентные пути блуждающего нерва стимулируют выброс ацетилхолина. Последний, взаимодействуя с никотиновыми  $\alpha-7$  рецепторами на макрофагах и других воспалительных клетках, приводит к угнетению активности белка NF- $\kappa$ B (*англ. nuclear factor kappa B*) [36]. Как известно, NF- $\kappa$ B является сигнальным белком, который участвует в регуляции множества ключевых биологических процессов, включая воспалительные реакции, индукцию апоптоза и клеточную пролиферацию. В неактивной форме NF- $\kappa$ B находится в цитоплазме; при активации он перемещается в ядро, вызывая экспрессию генов синтеза ряда эффекторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-18), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) [37]. Соответственно его угнетение уменьшает секрецию этих провоспалительных цитокинов [36, 38]. Кроме того, воздействие ацетилхолина на макрофаги уменьшает их способность к проникновению в гиппокамп, что препятствует развитию нейровоспаления [36]. Это так называемый холинергический противовоспалительный путь. Как будет показано далее, нейровоспаление является одним из основных механизмов развития когнитивных расстройств как делирия, так и когнитивной дисфункции, а роль холинергической системы в этом патологическом процессе оказывается более сложной, чем представлялось ранее.

### Нейровоспаление

Любое хирургическое вмешательство, так же, как и травма или тяжелое заболевание, вызывают активацию иммунной системы — развитие защитного ответа организма в виде запуска воспалительных реакций и иммунномодуляции. Воспалительный ответ сопровождается секрецией в системный кровоток провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Два последних способны нарушать целостность гематоэнцефалического барьера путем деструкции белков плотных связей, что приводит в дальнейшем к миграции макрофагов и активированных лейкоцитов в паренхиму головного мозга и развитию нейровоспаления [23]. Кроме того, цитокины проникают в центральную нервную систему через так называемые циркулярно-вентрикулярные органы — структуры в головном мозге, расположенные по границам III и IV желудочков и обеспечивающие взаимосвязь между центральной нервной системой и кровеносной системой в области, в которой гематоэнцефалический барьер является наиболее проницаемым или отсутствует вовсе [24]. Каким бы образом периферический воспалительный ответ

не затронул головной мозг, ответная реакция последнего в виде нейровоспаления характеризуется активацией микроглии и астроцитов, дальнейшим повреждением гематоэнцефалического барьера и, в конечном итоге, нейрональным повреждением. Активированные клетки глии синтезируют противовоспалительные цитокины, тем самым поддерживая нейровоспаление. Само по себе нейровоспаление служит механизмом защиты головного мозга от повреждений, однако нарушение регуляции про- и противовоспалительных реакций приводит к губительным последствиям. Для регуляции воспалительного ответа и предупреждения его повреждающего действия в норме запускается противовоспалительная система, которая функционирует посредством секреции в системный кровоток противовоспалительных цитокинов (IL-10), стрессорных гормонов и угнетения активности ЦНС, проявляющегося активацией блуждающего нерва как главного проводника сигналов парасимпатической нервной системы. В ответ на секрецию ацетилхолина при стимуляции вагуса снижается продукция IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  без влияния на продукцию противовоспалительных цитокинов [20]. Особенно чувствительным к воспалению является гиппокамп, играющий ключевую роль в процессах обучения, запоминания, регуляции эмоций. Следует отметить, что микроглия гиппокампа с возрастом приобретает все более противовоспалительный фенотип [21]. Все эти процессы идентичны тем, которые развиваются при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как старческая деменция, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Важная роль медиаторов воспаления в развитии ПОД и ПОКД показана в недавно опубликованном метаанализе [22]. Так, послеоперационное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и IL-6 коррелировало с развитием ПОД и ПОКД, в то время как повышение уровней СРБ и IL-6 до операции коррелировало только с ПОД, но не с ПОКД. Влияние на частоту развития и тяжесть ПОД и ПОКД других биомаркеров воспаления, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 и IL-1 $\gamma$  — не установлено [22]. Отечественные ученые [39, 40] исследовали влияние внутривенных анестетиков на развитие когнитивных расстройств у детей, а именно их триггерное воздействие на такие повреждающие процессы, как окислительный стресс, апоптоз клеток головного мозга, а также степень антиоксидантной защиты. На основании динамики уровня маркеров нейронального повреждения (антител к белку S-100 и глиофибрилярному кислом белку), показателей свободнорадикального процесса (активные формы кислорода лейкоцитов) и антиоксидантной защиты (антиперекисная активность плазмы), начиная с момента индукции анестезии, максимальной ее глубины, и в раннем послеоперационном периоде, установлено, что данная динамика напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно — синдром «ишемии—реперфузии». Эти наблюдения позволили авторам предположить, что во время операции под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга. Диссоциация между параметрами свободнорадикального процесса и антиоксидантной защиты через 1 сут после операции, активация специфических маркеров церебрального повреждения свидетельствуют о запуске окислительного стресса и апоптоза, который приводит к повреждению и гибели нейронов и, вероятно, обуславливает в совокупности с другими факторами когнитивный дефицит после операции [41].

### Накопление железа

Общеизвестным является факт накопления в центральной нервной системе (голубоватое пятно ствола головного мозга, гиппокамп, базальные ганглии и т.д.) по мере старения организма различных металлов, в том числе железа [28]. В некоторых случаях подобные процессы приводят к развитию так называемых нейродегенеративных заболеваний с аккумуляцией железа в головном мозге (*англ.* Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation — NBIA), проявления которых включают широкий спектр мозжечковых, когнитивных и психических нарушений, а также симптомы пирамидной недостаточности [29]. На доклиническом уровне доказано, что хирургическая травма способна провоцировать нарушение гомеостаза железа с аккумуляцией его в головном мозге, особенно в гиппокампе. Подобные процессы ассоциированы с ухудшением когнитивных показателей у мышей, которые оценивались с помощью теста водного лабиринта Моррисона через 1 и 3 сут после операции [25]. Еще одним доказательством причастности накопления железа к развитию ПОКД служит тот факт, что предоперационное введение хелатного вещества дефероксамина уменьшает выраженность микроглиальной активации, предупреждает накопление железа в гиппокампе, что приводит к уменьшению выраженности когнитивных нарушений у пожилых мышей [26].

### Методы профилактики и лечения ПОД и ПОКД

В связи с важной ролью воспаления в патогенезе ПОД и ПОКД снижение риска развития этих послеоперационных осложнений под влиянием препаратов, напрямую или косвенно влияющих на воспалительный ответ, обусловленный хирургическим вмешательством, кажется вполне очевидным. Рассмотрим некоторые из фармакологических препаратов, доказавших свою положительную роль в процессах уменьшения выраженности послеоперационных нейрокогнитивных осложнений.

#### Статины

Традиционно статины используются для лечения гиперхолестеринемии. Мевалоновая кислота — предшественник синтеза холестерина образуется из ацетил-КоА и ацетоацетил-КоА на 1-й стадии процесса синтеза холестерина. Один из этапов синтеза мевалоновой кислоты, а именно двухступенчатое восстановление β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА НАДФ-зависимым ферментом β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазой (HMDPR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) является строго регулируемой реакцией. HMDPR-реакция — это первая практически необратимая реакция в цепи биосинтеза холестерина. Она протекает со значительной потерей свободной энергии. Установлено, что данная реакция лимитирует скорость синтеза холестерина. Активность фермента снижается по принципу отрицательной обратной связи при накоплении холестерина или его метаболитов [42]. Механизм действия статинов основан на ингибировании фермента β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазы, который препятствует синтезу мевалоновой кислоты по описанной выше реакции и соответственно холестерина. Кроме эффекта снижения уровня липопротеинов низкой плотности, проявляющегося в основном в гепатоцитах, у статинов были выявлены так называемые плейотропные (множественные) эффекты, главным образом их действие на синтез,

активность и связывание eNOS в эндотелиальных клетках [27]. Представление о том, что статины потенциально могут иметь эффекты, не связанные с их возможностями снижать концентрацию липидов низкой плотности, подкрепляется известным исследованием JUPITER, в котором пациенты с нормолипидемией, но с высоким уровнем СРБ рандомизированы между группами розувастатина (20 мг/сут) или плацебо. Результаты этого исследования говорят о том, что лечение статинами снижает уровень СРБ и общую заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями [43]. Кроме того, статины угнетают NADPH-оксидазную активность, тем самым препятствуя синтезу активных форм кислорода (*англ.* reactive oxidative species — ROS) [44]. Все это приводит к угнетению стресс-индуцированного воспалительного ответа, что может иметь положительное влияние на когнитивную функцию, особенно у пожилых пациентов, имеющих зачастую хроническое воспаление в связи с сопутствующей патологией (атеросклероз, сахарный диабет и т.д.). В 2015 г. E. Neuger и соавт. [44] исследовали развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у 585 пациентов, которым выполнена каротидная эндартерэктомия. Из них 366 пациентов до операции принимали статины, а 218 — нет. *Post-hoc* анализ выявил, что прием статинов сопровождался меньшей частотой развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у бессимптомных пациентов. В эксперименте на крысах при моделировании сенильной деменции более детально исследовали молекулярные механизмы положительного влияния симвастина на прогрессирование заболевания [46]. Выявлено, что симвастин значительно уменьшает когнитивные нарушения, улучшает память, снижает общее количество амилоидных бляшек и нейрофибрилляторных клубочков (гиперфосфорилированный τ-белок), замедляет процессы окислительного стресса у экспериментальных животных. Апоптоз клеток гиппокампа подавлялся при приеме симвастина у крыс со старческой деменцией. В другом исследовании обнаружен нейропротективный эффект розувастатина при нейровоспалении и когнитивных нарушениях, индуцированных NF-κB [47]. Результаты этого исследования показали, что взаимодействие розувастатина с NF-κB приводит к угнетению его активности и уменьшает нейровоспалительный ответ, а также улучшает когнитивные функции исследуемых животных [47].

#### Кетамин

Кетамин является производным фенциклидина — препарат, который с 50-х годов прошлого века применялся в качестве внутривенного анестетика, но в 1965 г. запрещен FDA из-за высокой токсичности (особенно нейротоксичности), длительного последствия и развития выраженного делирия и галлюцинаций [48]. У его производного кетамин более благоприятная судьба, хотя и его использование в качестве анестетика ограничено особыми ситуациями (к примеру, при нестабильной гемодинамике на фоне шока). В настоящее время большой интерес вызывает использование кетамина не как анестетика, а в качестве адьюванта для упреждающей аналгезии, лечения и/или профилактики резистентности к опиатам [49], а также терапии рефрактерной депрессии. Как и фенциклидин, кетамин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов. При его введении развивается так называемая диссоциативная анестезия, которая с патофизиологической точки зрения характеризуется угнетением новой коры, а именно ассоциативной коры, и подкорковых структур — таламуса,

в то время как отделы лимбической системы — гиппокамп активируются. Нейропротективные свойства кетамина связаны с его модулирующим влиянием на нейровоспаление, угнетением апоптоза нейронов, ослаблением эксайтотоксичности и снижением микротромбообразования [50]. Кетамин приводит к угнетению продукции таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, активирует противовоспалительные цитокины в периферических иммунных клетках и в клетках глии и микроглии центральной нервной системы [51, 52]. Еще одним возможным механизмом действия кетамина на нейровоспаление является воздействие на так называемую группу белков HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1). Функции белков зависят от их локализации, связывающих рецепторов и редокс-потенциала. Расположенный в ядре белок HMGB1 вовлечен в процессы генной транскрипции, репликации, рекомбинации и репарации ДНК, организует третичную и четвертичную структуру ДНК, выступая в роли шаперона [53]. При внеклеточной локализации он действует как цитокин, принимая участие в передаче сигналов к делению клеток, их миграции, инициации воспалительных процессов и иммунного ответа [53]. Белок HMGB1 высвобождается при некрозе и апоптозе клеток и секретируется макрофагами в качестве противовоспалительного медиатора. Важная роль этого белка доказана в ряде клинических исследований: уровень HMGB1 после операции коррелировал со степенью выраженности воспаления, а также ранней и отсроченной заболеваемостью [54].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства кетамина изучались в эксперименте К. Li и соавт. [54]. У экспериментальных мышей искусственно индуцировали развитие сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома путем перевязки и перфорации слепой кишки или непосредственного введения белка HMGB1. Материалами для исследования служили жидкость бронхоальвеолярного лаважа и легочная ткань, в которых определяли патологические изменения, количество воспалительных клеток (макрофагов и нейтрофилов), оценивали экспрессию белка HMGB1, концентрацию медиаторов воспаления TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, а также NF- $\kappa$ B. Оказалось, что кетамин успешно блокирует активацию противовоспалительного пути, что в данном исследовании подтвердилось как гистологическими срезами, так и концентрациями различных медиаторов и иммунных клеток [55].

### Лидокаин

Действие лидокаина, местного анестетика амидного типа, обусловлено главным образом блокадой им внутренних ворот потенциалзависимых натриевых каналов, ответственных за развитие нейропатической боли и индукцию болевых импульсов при воспалении. Выявлено также, что лидокаин способен взаимодействовать с калиевыми каналами в кардиомиоцитах, нейротрансмиттерными ионными N-ацетилхолиновыми и серотониновыми рецепторами типа 5-HT<sub>3R</sub> [56]. Этим можно объяснить мультимодальность его действия, включающую анальгетический, антигиперальгетический, противовоспалительный [57], антирботический и противомикробный эффекты [58]. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер позволяет лидокаину проявлять центральные механизмы действия посредством взаимодействия с рецепторами холинергической и глициновой систем, а также с NMDA-рецепторами. Он увеличивает концентрацию ацетилхолина как в спинном, так и в головном мозге, тем самым осла-

бляя выраженность проявлений дефицита холинергической активности, который, как отмечено ранее, способен индуцировать развитие послеоперационного делирия. Его связывание с NMDA-рецепторами приводит к их угнетению, и соответственно антигиперальгетическому эффекту [59]. В эксперименте Т. Yuan и соавт. [59] клетки микроглии *in vitro* инкубированы с липополисахаридом и без него. Результаты исследования показали значительное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов клетками микроглии, таких как моноцитарный хемотаксический белок 1-го типа (monocyte chemoattractant protein 1), оксид азота, простагландин E2, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у пациентов группы инфузии лидокаина, что может служить подтверждением нейропротективных свойств лидокаина [60]. В недавнем проведенном метаанализе 5 рандомизированных клинических исследований, включавших 688 пациентов, оценивали действие периоперационной инфузии лидокаина на частоту развития ПОКД после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения [61]. Лидокаин статистически значимо снижал частоту возникновения ПОКД: 29% пациентов группы лидокаина по сравнению с 39% пациентов группы плацебо. Отмечено, что пожилой возраст, мужской пол и гипертензия являются как факторами риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции, так и факторами, которые уменьшают положительный нейропротективный эффект лидокаина [61].

### Дексмететомидин

Дексмететомидин — высокоселективный  $\alpha_2$ -адреноагонист, используемый для седации в интенсивной терапии и для анестезии во время хирургических вмешательств [62]. Дексмететомидин вызывает активацию  $\alpha_{2A}$ -адренорецепторов в голубом пятне (*locus coeruleus*) ствола мозга. Это в свою очередь приводит к угнетению высвобождения норадреналина, гиперполяризации возбудимых нейронов, что оказывает седативный эффект [63]. *Locus coeruleus* является частью ретикулярной формации, играющей важнейшую роль в регуляции процессов сна и бодрствования. Таким образом, механизм действия  $\alpha_2$ -агонистов принципиально отличается от бензодиазепинов и пропофола, которые действуют на ГАМК-рецепторы нейронов [64]. Кроме всего прочего,  $\alpha_2$ -агонисты способны угнетать высвобождение субстанции P в заднем роге спинного мозга, ингибируя ноцицептивные нейроны и проявляя тем самым умеренный анальгетический эффект [65]. Его использование для предупреждения и лечения ПОД у кардиохирургических пациентов изучено в нескольких исследованиях [66, 67]. К примеру, в исследовании J. Maldonado и соавт. [65] сравнивали влияние дексмететомидина, пропофола и мидазолама на частоту развития ПОД. В группе дексмететомидина эта частота составила 3%, а в группах пропофола и мидазолама — по 50% [66]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании [67] сравнивали две группы пациентов старше 60 лет после кардиохирургических вмешательств, в одной из которых для седации использовали дексмететомидин, а в другой — морфин. Выявлено, что общая частота развития делирия в первые 5 дней составила 11,7%, в группе дексмететомидина этот показатель составил 8,6%, а в группе морфина — 15% (ОР 0,571 при 95% ДИ 0,256—1,099;  $p=0,088$ ).

Одним из механизмов протективного действия дексмететомидина в отношении ПОКД может быть его способность уменьшать выраженность воспалительного отве-

та на хирургическую травму. В исследовании Y. Li и соавт. [67] две группы пациентов во время плановых лапароскопических холецистэктомий получали либо дексмететомидин, либо плацебо (физиологический раствор). Ментальный статус этих пациентов оценивали с помощью MMSE-шкалы накануне операции, через 6 ч после вмешательства и в 1-й и 2-й послеоперационные дни. В эти же временные интервалы производили забор образцов крови для определения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и С-реактивного белка). Развитие ПОКД наблюдалось у 20% пациентов группы дексмететомидина и 42% группы плацебо. У пациентов с ПОКД также наблюдалось более выраженное увеличение концентраций противовоспалительных цитокинов, а в группе дексмететомидина их уровни были ниже через 6 ч и в 1-е сутки после операции [68]. Отмечено также, что несмотря на то что назначение дексмететомидина значительно улучшало показатели когнитивной функции за счет уменьшения выраженности нейровоспаления, этот эффект почти полностью нивелировался при одновременном назначении дексмететомидина с антагонистами  $\alpha$ -7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, что еще раз доказало противовоспалительные свойства холинергической системы [69].

## Заключение

Достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических процессов (таких как нейровоспаление,

дефицит холинергической системы, накопление токсичных депозитов металлов, в том числе железа), лежащих в основе развития послеоперационных когнитивных расстройств и послеоперационного делирия. Несмотря на выявление и более точную классификацию факторов риска развития данных расстройств, несомненные успехи в их профилактике и лечении, остается много нерешенных вопросов. Повседневная практика говорит о том, что частота таких осложнений остается высокой, а последствия сохраняются длительное время, ухудшая качество жизни не только пациентов, но и их родственников. Требуется дальнейшее исследование в этом направлении, особенно в клинических условиях, так как часто данные доклинических экспериментов (на животных или *in vitro*) теряют свою силу, как только делаются попытки перенести их на клинический уровень. Неоднозначным оказалось действие летучих ингаляционных анестетиков. Многообещающим препаратом в профилактике когнитивной дисфункции показал себя дексмететомидин. Не менее перспективным препаратом является лидокаин. Поэтому авторам представляется целесообразным более детальное изучение нейропротективных свойств дексмететомидина и лидокаина, особенно в клинике.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2018;127(2):496-505. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003514>
- Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*. 2001;29(7):1370-1379.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34(4):192-214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2003;47(3):260-266.
- Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В., Луговой А.В., Брагина С.В. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):101-105.  
Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, Lugovoy AV, Bragina SV. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(3):101-105. (In Russ.).
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG; The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(5):e1005-e1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
- Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. Hindawi Publishing Corporation. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2015;Article ID 370612;12.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauen PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. 1998;351(9106):857-861.
- Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology*. 2011;61(8):1354-1359.
- Zhang S, Hu X, Guan W, Luan L, Li B, Tang Q, Fan H. Isoflurane anesthesia promotes cognitive impairment by inducing expression of  $\beta$ -amyloid protein-related factors in the hippocampus of aged rats. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175654.
- Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, de Paula da Silva CHT, Dos Santos CBR, Rosa JMC, da Silva Hage-Melim LI. Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;25:3141-3159. <https://doi.org/10.2174/0929867323666161213101126>
- Reisuke HT, Toshitaka N, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathology International*. 2017;67(4):185-193. <https://doi.org/10.1111/pin.12520>
- Kong F-J, Ma L-L, Zhang H-H, Zhou J-Q. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 mitigates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats. *The Journal of Surgical Research*. 2015;194:255-261.
- Eberspächer E, Eckel B, Engelhard K, Müller K, Hoffman WE, Blobner M, Werner C. Effects of sevoflurane on cognitive deficit, motor function, and histopathology after cerebral ischemia in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(6):774-782. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.01954.x>
- Feng J, Zuo Z. Isoflurane preconditioning increases endothelial cell tolerance to *in-vitro* simulated ischaemia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63:106-110.

17. Wei H, Inan S. Dual effects of neuroprotection and neurotoxicity by general anesthetics: role of intracellular calcium homeostasis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013;47:156-161.
18. Cárdenas C, Miller RA, Smith I, Bui T, Molgó J, Müller M, Vais H, Cheung KH, Yang J, Parker I, Thompson CB, Birnbaum MJ, Hallows KR, Foscett JK. Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP3 receptor Ca<sup>2+</sup> transfer to mitochondria. *Cell*. 2010;142:270-283. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.007>
19. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(7):764-772.
20. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):669-675. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x>
21. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: from plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
22. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a metaanalysis of observational studies. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195659.
23. Yang S, Gu C, Mandeville ET, Dong Y, Esposito E, Zhang Y, Yang G, Shen Y, Fu X, Lo EH, Xie Z. Anesthesia and surgery impair Blood-brain barrier and cognitive function in mice. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:902. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00902>
24. Kaur C, Ling EA. The circumventricular organs. *Histology and Histopathology*. 2017;32(9):879-892.
25. An LN, Yue Y, Guo WZ, Miao YL, Mi WD, Zhang H, Lei ZL, Han SJ, Dong L. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction. *Biological Trace Element Research*. 2013;151(2):277-283. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9564-9>
26. Pan K, Li X, Chen H, Zhu D, Li Y, Tao G, Zuo Z. Deferoxamine pre-treatment protects against postoperative cognitive dysfunction of aged rats by depressing microglial activation via ameliorating iron accumulation in hippocampus. *Neuropharmacology*. 2016;111:180-194.
27. Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(8):1198-1215.
28. Pamphlett R, Bishop DP, Kum Jew S, Doble PA. Age-related accumulation of toxic metals in the human locus ceruleus. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203627>
29. Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Current Neurology and Neuroscience reports*. 2016;16(1):9. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0608-3>
30. Benarroch EE. Acetylcholine in the cerebral cortex: effects and clinical implications. *Neurology*. 2010;75:659-665.
31. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, Boustani M, Kwok CS, Glover M, Koopmans I, Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age and Ageing*. 2014;43(5):604-615. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu096>
32. Данилов М.С., Лебединский К.М. Центральный антихолинергический... синдром? *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(6):75-78. Danilov MS, Lebedinsky KM. Central anticholinergic ... syndrome? *Anesthesiology i reanimatologiya*. 2015;60(6):75-78. (In Russ.).
33. Barclay LL, Gibson GE, Blass JP. Impairment of behavior and acetylcholine metabolism in TH1 amine deficiency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1981;217:537-543.
34. Andrew H, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium: theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):516-524.
35. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA. Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery—a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2009;37(5):1762-1768. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da780>
36. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsen Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maza M. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals of Neurology*. 2011;70(6):986-995. <https://doi.org/10.1002/ana.22664>
37. Lawrence T. The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2009;1(6):a001651.
38. Zila I, Mokra D, Kopincova J, Kolomaznik M, Javorka M, Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiological Research*. 2017;66(Suppl. 2):139-145.
39. Князев А.В., Пантелеева М.В. Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и постоперационном периодах. *Альманах клинической медицины*. 2001;4:254-259. Knyazev AV, Panteleeva MV. Neurologic complications in children with congenital heart disease in the preoperative, intraoperative and postoperative periods. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2001;4:254-259. (In Russ.).
40. Лобов М.А., Бoleвич С.Б., Гринько А.Н., Куприн А.В., Машков А.Е., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей. *Альманах клинической медицины*. 2006;8:170-172. Lobov MA, Bolevich SB, Grin'ko AN, Kuprin AV, Mashkov AE, Panteleeva MV, Knyazev AV. Cerebral and metabolic disorders during surgery under general anesthesia in children. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;8:170-172. (In Russ.).
41. Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):61-66. Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, Lobov MA, Borisova MN, Lugovoy AV. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika*. 2015;7(2):61-66. (In Russ.).
42. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. *Биологическая химия*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1998. Berezov TT, Korovkin BF. *Biologicheskaya himiya*. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1998. (In Russ.).
43. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195-2207.
44. Wassmann S, Laufs U. HMGCoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37:1450-1457.
45. Heyer EJ, Mergeche JL, Wang S, Gaudet JG, Connolly ES. Impact of cognitive dysfunction on survival in patients with and without statin use following carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2015;77(6):880-887.
46. Liu W, Zhao Y, Zhang X, Ji J. Simvastatin ameliorates cognitive impairments via inhibition of oxidative stress induced apoptosis of hippocampal cells through the ERK/AKT signaling pathway in a rat model of senile dementia. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(1):1885-1892.
47. Husain I, Akhtar M, Vohora D. Rosuvastatin attenuates high-salt and cholesterol diet induced neuroinflammation and cognitive impairment via preventing nuclear factor KappaB Pathway. *Neurochemical Research*. 2017;42(8):2404-2416.
48. Domino EF. History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs. *Journal of Psychedelic Drugs*. 1980;12(3-4):223-227.
49. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2006;60:341-348.
50. Bell JD. In Vogue: Ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;124(4):1237-1243.
51. Shaked G, Czeiger D, Dukhno O, Levy I, Artru AA, Shapira Y, Douvdevani A. Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNF alpha production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats. *Resuscitation*. 2004;62(2):237-242.
52. Chang Y, Lee JJ, Hsieh CY, Hsiao G, Chou DS, Sheu JR. Inhibitory effects of ketamine on lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Mediators of Inflammation*. 2009;2009:705379. <https://doi.org/10.1155/2009/705379>
53. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Салль Т.С. Алармин1 (hmbg1) и возрастная патология. Эпигенетические механизмы регуляции. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(4):40-55. Kuznik BI, Havinson VH, Lin'kova NS, Sall TS. Alarmin1 (hmbg1) and age pathology. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2017;48(4):40-55. (In Russ.).
54. Takahata R, Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Kimura A, Kinoshita M, Miyazaki H, Saitoh D, Hase K. Postoperative serum concentrations of high mobility group box chromosomal protein-1 correlates to the duration of SIRS and pulmonary dysfunction following gastrointestinal surgery. *The Journal of Surgical Research*. 2011;170(1):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.04.040>



54. Li K, Yang J, Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways. *International Immunopharmacology*. 2016;34:114-128.
55. Arias HR. Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1999;23(6):817-843.
56. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018;78(12):1229-1246. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0955-x>
57. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and I.V. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(5):640-646.
58. Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerte SK, Hoene-mann CW, Vegh V, Theilmeyer G, Hollmann MW. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(1):77-87.
59. Yuan T, Li Z, Li X, Yu G, Wang N, Yang X. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia. *Surgical Research*. 2014;192(1):150-162.
60. Habibi MR, Habibi V, Habibi A, Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: metaanalysis and meta-regression. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(4):361-371. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1425614>
61. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М., Овечкин А.М. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63(2):165-175.
62. Potievskaya VI, Gridchik IE, Gritsan AI, Eremenko AA, Zabolotskikh IB, Kozlov IA, Lebedinsky KM, Levit AL, Mazurok VA, Molchanov IV, Nikolaenko EM, Ovechkin AM. Sedation of patients in intensive care units. *Anesthesiologiya i reanimatologiya*. 2018;63(2):165-175. (In Russ.).
63. Keating GM, Sheritan MH, Williamson KA. Dexmedetomidin: a guide to its use for sedation in the US. *Clinical Drug Investigation*. 2012;32(8):561-567.
64. Козлов И.А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Медицинский алфавит. Неотложная медицина*. 2013;1:22-31.
65. Kozlov IA. Modern approaches to sedation in intensive care units and intensive care. *Medicinskij alfavit. Neotlozhnaya medicina*. 2013;1:22-31. (In Russ.).
64. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine — a novel alpha2-adrenoceptor agonist in healthy volunteers. *Pain*. 1991;46(3):281-285.
65. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50(3):206-217.
66. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, Chen J. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009;111(5):1075-1084. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b6a783>
67. Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and perioperative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1635-1642.
68. Zhu YJ, Peng K, Meng XW, Ji FH. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Research*. 2016;1644:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.074>

Поступила 15.01.19

Received 15.01.19

Принята к печати 28.02.19

Accepted 28.02.19