

УДК 617 – 089.5: [616.899 – 053.9 + 616.893 – 053.8

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И АНЕСТЕЗИЯ

Белова А.Н., Прусакова Ж.Б., Загреков В.И., Ежевская А.А.

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: info@nniito.ru

Увеличение продолжительности жизни людей неизбежно ведет к повышению числа хирургических вмешательств в пожилом возрасте, требующих проведения анестезии. В то же время частота нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера (БА), неуклонно растущая с возрастом, определяет необходимость поиска взаимосвязи и определения возможных рисков, связанных с анестезией, развитием когнитивных нарушений и БА. В обзоре рассматриваются возможные механизмы влияния анестетиков на патогенез БА. Даются краткие представления о вариантах послеоперационных когнитивных нарушений. Рассматриваются результаты клинических исследований, посвященных изучению риска развития деменции и болезни Альцгеймера после анестезии. Анализ литературы показывает, что вопрос о провоцирующем влиянии анестезии на развитие болезни Альцгеймера остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: анестезия, болезнь Альцгеймера, деменция

ALZHEIMER'S DISEASE AND ANESTHESIA

Belova A.N., Prusakova Z.B., Zagrekov V.I., Ezhevskaya A.A.

Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhniy Novgorod, e-mail: info@nniito.ru

As life expectancy increases the number of surgical procedures requiring general anesthesia in elderly people will inevitably lead to an increase. At the same time, the frequency of neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease (AD), has been steadily increasing with age. This fact determines the need to find relationships and identify potential risks associated with anesthesia and the development of cognitive disorders and AD. So the relationship between general anesthesia and Alzheimer's disease is one of the important problems. In this review mechanisms linking anesthetics to the pathogenesis of AD are discussed. Clinical variants of postoperative neuropsychological disorders are shortly described. Results of studies on the topic of association between exposure to anesthesia and incident dementia or AD are also covered. The review demonstrates that the association between anesthesia and AD is still remained unknown. Further studies are required.

Keywords: anesthesia, Alzheimer's disease, dementia

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, на течение которого в определенной степени влияют немодифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска. Основным немодифицируемым фактором риска является возраст: частота БА значительно увеличивается по мере старения. К потенциально модифицируемым факторам риска относят те, на которые возможно оказать влияние. Доказано, что своевременное устранение таких факторов позволяет в значительной степени снизить распространенность БА [7]. Воздействие ряда препаратов, применяющихся при анестезии, относят к числу потенциально модифицируемых факторов риска.

Более 30% всех оперативных вмешательств выполняются у лиц пожилого возраста, причем многие из них требуют длительной анестезии. В связи с этим особенно актуальным становится вопрос о возможности связи того или иного анестетика или вида интраоперационного обезболивания и риска ускоренного развития БА у лиц старше 65 лет.

Механизмы влияния анестетиков на когнитивные функции

Предполагается, что существует несколько патогенетических механизмов, которые потенциально способствуют развитию или прогрессированию БА при воздействии анестезии [10]. Известно, что патофизиология БА связана с агрегацией бета-амилоида (A β) и гиперфосфолированием тау-протеина, а в патогенезе деменции при БА важную роль играет дефицит холинергических медиаторов [8, 21]. Результаты исследований *in vitro* и на животных продемонстрировали, что ингаляционные анестетики севофлюран и изофлюран могут вызывать апоптоз нейронов за счет активации каспаз и агрегации бета-амилоидных пептидов [17; 46]. У мышей, подвергавшихся воздействию изофлюрана, отмечались нарушение поведения и повышенная смертность [34]. Воздействие внутривенного анестетика пропофола приводило к усилению фосфорилирования тау-протеина в гиппокампе мышей [49].

Кроме того, общая анестезия может нарушать центральную холинергическую трансмиссию, воздействуя на мускариновые и никотиновые рецепторы в головном мозге. Снижение ацетилхолиновой нейротрансмиссии позволяет реализовать такие ключевые эффекты общей анестезии, как анальгезия, амнезия, неподвижность и засыпание пациента [28]. Некоторые анестетики (например, кетамин) блокируют N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы, приводя к снижению высвобождения глутамата и уменьшению процессов возбуждения в головном мозге [39]. Однако длительное воздействие кетамина на NMDA рецепторы может привести к их дисрегуляции и при отмене препарата – к эксайтотоксичности и апоптозу в результате увеличения поступления кальция в нейроны [39].

В опытах на мышах был продемонстрирован еще один возможный механизм воздействия анестетиков на когнитивные функции – нарушение процессов нейропластичности (в частности, структурной пластичности синапсов) [20].

Само по себе большое хирургическое вмешательство, возможно, также представляет определенную угрозу для когнитивных функций. Эксперименты на мышах продемонстрировали развитие у них после операции когнитивных расстройств, ассоциированных с микроглиозом, продукцией бета-амилоида и гиперфосфолированием тау-протеина в гиппокампе [45]. Возможно, причиной этих явлений служит нейровоспаление, поскольку после операции у мышей наблюдалась продукция фактора некроза опухоли α (TNF α), повреждение гематоэнцефалического барьера и инфильтрация паренхимы мозга воспалительными макрофагами, особенно в области гиппокампа [45]. Уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 у мышей, подвергнутых операции, также оказались достоверно выше, чем у мышей, получавших только анестезию, без хирургического вмешательства. Таким образом, операция может сопровождаться развитием нейровоспаления и представлять собой потенциальную угрозу когнитивным функциям [16]. В то же время представленные выше данные получены лишь в исследованиях на животных, в какой степени их можно экстраполировать на людей, остается неясным.

Варианты послеоперационных когнитивных нарушений

Хорошо известно, что послеоперационный период достаточно часто сопровождается

развитием послеоперационного делирия или послеоперационной когнитивной дисфункцией [5]. Природа этих явлений, как полагают, мультимодальная, в основе могут лежать такие патогенетические факторы, как прямое влияние анестетиков, нарушения в системе холинергической и ГАМК-эргической трансмиссии, электролитные расстройства, повреждающее действие как общей (гипоксемия, острая анемия, гипоперфузия), так и локальной (снижение мозгового кровотока, его перераспределение) гипоксии [2; 3; 4].

Послеоперационным делирием (ПОД) называют остро развившееся нарушение когнитивных функций, возникающее в послеоперационном периоде и проявляющееся изменениями уровня внимания и сознания [18]. Частота развития ПОД, по данным мета-анализа 18 исследований, варьирует от 11 до 45% [11]. К факторам риска ПОД относится также преморбидное нарушение когнитивных функций [9; 13; 29; 35; 40]. Риск развития делирия повышается с увеличением возраста пациента и глубины наркоза. В то же время преимущества регионарной анестезии перед общим наркозом в отношении риска развития ПОД, в том числе и у пациентов с преморбидным когнитивным дефицитом, не доказаны [29; 40]. Как показало пятилетнее наблюдение за больными, оперированными на тазобедренном суставе и не имевшими до операции когнитивных расстройств, развитие у них ПОД было сопряжено с более высоким риском дальнейшего развития деменции [23]. Этот факт был подтвержден и в исследовании, в котором пациенты наблюдались 6 месяцев после операции по поводу перелома шейки бедренной кости [24].

Послеоперационной когнитивной дисфункцией (ПКД) называют более стойкие расстройства памяти, внимания и исполнительных функций, развивающиеся вслед за хирургическим вмешательством и подтвержденные данными нейропсихологического тестирования. Эти расстройства чаще бывают кратковременными, но в ряде случаев могут сохраняться на протяжении длительного времени и иметь исход в стойкий когнитивный дефицит, возможно ассоциированный с БА [36]. Данные о частоте развития ПКД значительно варьируют из-за отсутствия общепринятых представлений о том, какую степень снижения когнитивных функций следует считать ПКД. Кроме того, во многих исследованиях не было групп контроля. Согласно данным метаанализа, частота развития ПКД может составлять от

15 до 25% [11]. В крупном проспективном исследовании пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, ПКД к моменту выписки наблюдалась у 53% больных, через 6 недель – у 36%, через 6 месяцев – у 24% [32]. По данным системного обзора, через 2 месяца после коронарного шунтирования ПКД выявлялась в 22,6% случаев [47]. Распространенность ПКД после некардиологических вмешательств была изучена в крупнейшем эпидемиологическом исследовании International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD), проведенном в 2 этапа: в 1994–1998 (ISPOCD1) и 1998–2000 (ISPOCD2) годах. Анализировались случаи рутинных оперативных вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии, исключая кардиохирургические операции и операции на головном мозге. По результатам ISPOCD1, частота ПКД через 1 неделю и через 3 месяца составляла 25,8 и 9,9%, тогда как в группе неоперированных пациентов эти показатели были равны 3,4 и 2,8% соответственно [30]. Согласно данным ISPOCD2, частота ранней ПКД после некардиохирургических операций под общей анестезией у пациентов среднего возраста (40–60 лет) составила 19,2% случаев, у пожилых лиц 21,4%. На протяжении последующих 1–2 лет ПКД сохранялась у 10,4% пациентов, по истечении 2 лет – у 1–2% [5].

На риск развития ПКД, вероятно, влияют индивидуальные особенности пациента, длительность и особенности анестезии, характер операции [1]. К индивидуальным факторам риска развития ПКД относят пожилой возраст, наличие в анамнезе цереброваскулярных заболеваний, низкий уровень образования [31]. Значительно увеличивает риск развития ПКД наличие у пациента преморбидных когнитивных расстройств. Так, у пожилых пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений на 7 день после операции резекции прямой кишки значительное ухудшение когнитивных функций при анестезии пропофолом наступало приблизительно в одной трети случаев – 29,7%, при анестезии севофлюраном – в 33,3% [44]. Общая анестезия, согласно результатам мета-анализа, сопряжена с более высоким риском ПКД в сравнении с регионарной анестезией [29]. Хотя более ранний мета-анализ, проведенный в 2004 г. и включавший 24 исследования (19 рандомизированных и 4 наблюдательных), не подтвердил преимуществ регионарной анестезии над общей [50].

Согласно результатам двойного слепого рандомизированного исследования 80 больных в возрасте 65–75 лет, изучавшего воздействие десфлюрана в сравнении с севофлюраном, характер ингаляционного анестетика не влиял на частоту развития ПКД [37]. В то же время контроль над глубиной анестезии и насыщением церебральной крови кислородом, возможно, снизит частоту развития ПКД [6, 13], хотя этот факт подтверждают не все исследователи [35].

Характер операции также влияет на риск развития ПКД, поскольку оперативное вмешательство может сопровождаться нарушением перфузии и ауторегуляции в головном мозге, вызывая ишемию или отек. Особо высокий риск типичен для определенных типов операций – офтальмологических, абдоминальных, урогенитальных, а также операциях на сердце и крупных сосудах [15]. При этом не ясно, сами ли эти операции ассоциируются с более выраженным ухудшением мозговой перфузии и ауторегуляции либо показания к ним уже обозначают прямой риск для когнитивных функций.

Разнонаправленные результаты, получаемые в исследованиях, во многом объясняются не только различными контингентами пациентов, но и методологическими ограничениями подобных работ. К числу таких ограничений относятся: отсутствие диагностических критериев ПКД, сроки послеоперационного тестирования, чувствительность используемых тестов, наличие эффекта «пола» и «потолка» шкал для оценки когнитивных функций, а также эффекта «обучения» при применении одних и тех же тестов в динамике у одного и того же пациента [19]. Кроме того, крайне сложно отличить влияние самого хирургического вмешательства от влияния анестезии на состояние когнитивных функций, так как сама по себе операция является для пожилого человека и для пациента с когнитивными нарушениями сильнейшим стрессом, вызывая значительно более выраженную церебральную дисфункцию в сравнении с лицами молодого возраста и лицами, не имеющими преморбидных когнитивных расстройств [25].

Клинические исследования риска развития деменции и БА после анестезии

Характер когнитивных нарушений при ПКД и БА одинаков и проявляется в преимущественном поражении памяти, внимания и исполнительных функций. Кроме

того, и при ПКД, и при БА важнейшим фактором риска является возраст пациента. Однако до сих пор остается неясным, имеется ли связь между развитием ПКД и последующим развитием деменции, в том числе БА. Этой теме посвящен ряд публикаций, отражающих преимущественно результаты ретроспективных исследований и мета-анализов.

В 2013 г. был опубликован отчет о результатах анализа, проведенного рабочей группой в рамках уже упоминавшихся выше исследований ISPOCD [42]. Были проанализированы сведения о 686 пациентах, принимавших участие в исследованиях ISPOCD1 и ISPOCD2 [12; 22; 30; 36], средний срок наблюдения составил 11,1 лет. Достоверной связи между частотой развития деменции и наличием ПКД у этих больных на 1 неделю после операции и 3 месяца спустя обнаружено не было.

Ретроспективное популяционное исследование «случай-контроль», проведенное по материалам регистра больных с БА клиники Мейо и эпидемиологических данных клиники Рочестер (США) и проанализировавшее 877 случаев деменции в сопоставлении с аналогичной группой контроля, также не выявило связи между числом проведенных общих анестезий пациентам старше 45 лет и частотой развития деменции [41].

В 2011 г. были опубликованы результаты мета-анализа, включившего результаты 15 исследований «случай-контроль», в которых оценивалась связь между общей анестезией и развитием БА [38]. К группе пациентов, подвергавшихся воздействию общей анестезии (1752 случая), были отнесены больные, которые хотя бы раз в жизни перенесли операцию под общим наркозом, а контрольную группу (5261 случай) составили пациенты, оперированные под регионарной анестезией либо вообще не имевшие в анамнезе операций. Конечной точкой являлась установленная БА, вне зависимости от степени тяжести. Достоверной связи между общей анестезией и развитием БА получено не было (отношение рисков = 1,05, $p = 0,43$). Был также проведен сравнительный анализ влияния общей и регионарной анестезии, а также оценка кумулятивного эффекта общих анестезий и хирургических вмешательств на протяжении всей жизни. Достоверных различий между эффектами общей и регионарной анестезии выявлено не было; не было обнаружено также достоверной связи между

кумулятивным эффектом общих наркозов и развитием БА [38].

В то же время есть и противоположные данные, демонстрирующие наличие связи между анестезией и повышенным риском развития деменции либо БА. Так, в Тайване было проведено крупное исследование, которое включило 5345 пациентов в возрасте 50 лет и старше с вновь установленным диагнозом «деменция» и 21380 лиц без деменции (группа контроля). Было показано, что пациенты с деменцией достоверно чаще имели в анамнезе операции с применением общей анестезии в сравнении с лицами контрольной группы. Применение всех видов общей анестезии ассоциировалось с достоверно более высоким дозозависимым риском развития деменции в сравнении с вариантом общей седации [14].

В ретроспективном исследовании, проведенном Т. Лее и коллегами, было выявлено, что у лиц старше 55 лет, оперированных на коронарных артериях под общим наркозом, риск развития БА на протяжении последующих 5 лет был в 1,7 раз выше, чем у пациентов аналогичного возраста, которым выполнялась поверхностная седация [26].

Еще одно ретроспективное когортное исследование, проведенное также в Тайване, использовало данные национальной базы страховых случаев и включало 24901 пациента в возрасте 50 лет и старше, перенесших анестезию, и 110972 больных, не подвергавшихся анестезии (контрольная группа) [15]. Для того чтобы не путать деменцию и ПКД, регистрировались лишь те случаи деменции, первые проявления которой появились не ранее чем через 3 месяца после анестезии. На протяжении 3–7-летнего периода наблюдения риск развития деменции в группе лиц, получавших наркоз, оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (отношение рисков составило 1,99).

Проспективные клинические исследования, анализирующие связь анестезии и деменции, представлены в литературе лишь единичными описаниями. Так, Y. Liu и коллеги опубликовали данные о проводимом ими проспективном рандомизированном исследовании в параллельных группах, целью которого является оценка влияния анестезии на прогрессирование умеренных когнитивных нарушений амнестического типа [27]. В основную группу включено 180 пациентов с диагнозом «умеренное когнитивное нарушение» и доминированием в клинической картине мнестических

расстройств, которым выполнялась операция на поясничном отделе позвоночника. Пациенты были рандомизированы в три подгруппы в зависимости от вида анестезии и использованного анестетика (севофлюран, пропофол, эпидуральная анестезия лидокаином), у всех больных перед операцией проводили нейропсихологическое тестирование и исследовали уровни А β пептидов, общего и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ. Группу контроля составили 60 пациентов с аналогичным клиническим диагнозом, не подвергавшихся хирургическому вмешательству и анестезии. Спустя 2 года наблюдения между основной и контрольной группой в целом, не наблюдалось различий по числу больных с развившейся БА. Однако в подгруппе пациентов, получивших анестезию севофлюраном, скорость прогрессирования когнитивных нарушений и число случаев впервые диагностированной БА оказались достоверно выше, чем в других двух подгруппах. Авторы делают заключение, что анестезия севофлюраном ускоряет темп когнитивного снижения, однако для более обоснованных выводов требуются большие размеры выборки и более длительный срок наблюдения [27].

Актуальным является вопрос о том, какая анестезия (региональная, общая) является более безопасной в плане риска развития деменции. По аналогии с данными о ПКД, можно было бы ожидать, что более безопасна общая анестезия [29]. Однако данные литературы опровергают это положение. Так, в исследовании P.L. Chen и соавторов пациенты, получавшие регионарное обезбоживание, имели более высокий риск развития деменции в сравнении с получавшими общую анестезию ($p < 0,001$) [15]. Такое парадоксальное, на первый взгляд, преимущество общей анестезии над региональной не подтверждено в работе T. Vanderweyde с соавторами: в группе больных, оперированных по поводу грыж или патологии предстательной железы, частота последующего развития БА не зависела от вида анестезии и длительности операции (скорректированное отношение рисков для общей анестезии составило 0,65) [48]. Следует отметить, что глубина седации во время операции у больных из группы регионарного обезбоживания в приведенном выше исследовании не учитывалась.

Биомаркеры БА и анестезия

Для обнаружения причинно-следственной связи между анестезией и развитием клинически очевидной БА необходимы

продолжительные по времени исследования. При отсутствии таких исследований имеется возможность оценивать влияние анестезии на биохимические и нейровизуализационные биомаркеры этого заболевания. К числу таких биомаркеров относятся уровни бета-амилоида и общего либо фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Было показано, что у пациентов, перенесших обширные оперативные вмешательства, происходит изменение уровней указанных биомаркеров. Так, A. Palotás и соавторы, исследовав ЦСЖ 14 больных, не имевших деменции и перенесших операцию на коронарных сосудах, выявили значительное повышение уровня А β и тау-протеина через неделю после операции. Через 6 месяцев содержание бета-амилоида возвратилось к предоперационному уровню, тогда как повышение тау-протеина сохранялось [33]. J.X. Tang и соавторы изучили содержание в ЦСЖ пептидов бета-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина до и после операции у 11 пациентов, которым общая анестезия проводилась пропофолом, ремифентанилом, либо ингаляционным анестетиком севофлюраном. Через 6 и 24 часа после операции среднее содержание в А β не менялось, однако уровень общего тау-протеина значительно увеличивался [43]. Изменение биомаркеров БА может косвенно указывать на повышение риска развития БА в связи с хирургическим вмешательством и анестезией. Однако результаты представленных выше исследований следует интерпретировать с осторожностью ввиду малого числа наблюдений и отсутствия данных о корреляции между изменениями биомаркеров и когнитивным дефицитом у обследованных больных.

Заключение

Исследования *in vitro* и на животных указывают на то, что хирургические вмешательства и общая анестезия могут ускорять патофизиологические процессы, типичные для БА. Однако данные клинической практики остаются противоречивыми. Несмотря на высокую частоту возникновения послеоперационных когнитивных дисфункций и делирия, в особенности у лиц пожилого возраста, вопрос о том, насколько анестезия провоцирует либо ускоряет развитие БА, остается открытым. Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с соблюдением следующих условий: достаточные объемы выборки, наличие

групп контроля, предоперационная оценка когнитивных функций с использованием стандартизированных нейропсихологических тестов, исследование биомаркеров БА, длительный период наблюдения.

Список литературы

- Игнатенко Д.Ю., Бачинин Е.А., Столяров М.Ю., Халфин Р.Н. Послеоперационные когнитивные расстройства в практике анестезиолога при выполнении офтальмохирургических вмешательств и зависимость от длительности анестезии // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2014. – № 2. – С. 145.
- Овезов А.М., Лобов М.А., Пантелеева М.В., Луговой А.В., Мятчин П.С., Гуськов И.Е. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 3. – С. 1–4.
- Усенко Л.В., Ризк Шади Ейд, Криштафор А.А., Канюка Г.С., Куц И.П. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста: методические рекомендации. – Днепропетровск, 2008.
- Шарипов Р.А., Челпанов П.Н. Ранние послеоперационные когнитивные дисфункции при расширенных реконструктивно-пластических операциях, проводимых в условиях длительной комбинированной многокомпонентной анестезии // *Практическая медицина*. – 2014. – № 2(78). – P. 115–118.
- Шнайдер Н.А. Постооперационная когнитивная дисфункция // *Невролог*. – 2005. – № 10(4). – P. 37–43.
- Ballard C., Jones E., Gauge N., et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial // *PLoS One*. – 2012. – № 7(6). – P. e37410.
- Barnes D.E., Yaffe K. Thq projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence // *Lancet neurol*. – 2011. – № 10(9). – P. 819–828.
- Bartus R.T., Dean R.L., Beer B., Lipka A.S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction // *Science*. – 1982. – № 217(4558). – P. 408–414.
- Berger M., Nadler J., Mathew J.P. Preventing delirium after cardiothoracic surgery provocative but preliminary evidence for bispectral index monitoring // *Anesth Analg*. – 2014. – № 118(4). – P. 706–707.
- Bilotta F., Doronzio A., Stazi E., et al. Postoperative cognitive dysfunction: toward the Alzheimer's disease pathomechanism hypothesis // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – № 22(Suppl 3). – P. 81–89.
- Bryson G.L., Wyand A. Evidence-based clinical update: general anaesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction // *Can J Anaesth*. – 2006 Jul. – № 53(7). – P. 669–77.
- Canet J., Raeder J., Rasmussen L., et al; ISPOCD2 investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2003. – № 47(10). – P. 1204–1210.
- Chan M.T., Cheng B.C., Lee T.M., Gin T.; CODA Trial Group. BIS-guided anaesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline // *J Neurosurg Anesthesiol*. – 2013. – № 25(1). – P. 33–42.
- Chen C.W., Lin C.C., Chen K.B., Kuo Y.C., Li C.Y., Chung C.J. Increased risk of dementia in people with previous exposure to general anaesthesia: a nationwide population-based case-control study // *Alzheimers Dement*. – 2014. – № 10(2). – P. 196–204.
- Chen P.L., Yang C.W., Tseng Y.K., et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery // *Br J Psychiatry*. – 2014. – № 204(3). – P. 188–193.
- Cibelli M., Fidalgo A.R., Terrando N., et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction // *Ann Neurol*. – 2010. – № 68(3). – P. 360–368.
- Dong Y., Zhang G., Zhang B., et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels // *Arch Neurol*. – 2009. – № 66(5). – P. 620–631.
- Dyer C.B., Ashton C.M., Teasdale T.A. Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies // *Arch Intern Med*. – 1995. – № 155(5). – P. 461–465.
- Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2010. – № 14(2). – P. 119–122.
- Huang L., Yang G. Repeated Exposure to Ketamine-Xylazine during Early Development Impairs Motor Learning-dependent Dendritic Spine Plasticity in Adulthood // *Anesthesiology*. – 2015 Jan 8. [Epub ahead of print].
- Jack C.R. Jr, Knopman D.S., Jagust W.J., et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // *Lancet Neurol*. – 2010. – № 9(1). – P. 119–128.
- Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S., et al; ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients // *Anesthesiology*. – 2002. – № 96(6). – P. 1351–1357.
- Lundström M., Edlund A., Bucht G., Karlsson S., Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures // *J Am Geriatr Soc*. – 2003. – № 51(7). – P. 1002–1006.
- Krogseth M., Wyller T.B., Engedal K., Juliebø V. Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2011. – № 31(1). – P. 63–70.
- Kudoh A., Ishihara H., Matsuki A. Response to surgical stress in elderly patients and Alzheimer's disease // *Can J Anesth*. – 1999. – № 46(3). – P. 247–252.
- Lee T.A., Wolozin B., Weiss K.B., Bednar M.M. Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty // *J Alzheimers Dis*. – 2005. – № 7(4). – P. 319–324.
- Liu Y., Pan N., Ma Y., et al. Inhaled sevoflurane may promote progression of amnesic mild cognitive impairment: a prospective, randomized parallel-group study // *Am J Med Sci*. – 2013. – № 345(5). – P. 355–360.
- Ma J., Shen B., Stewart L.S., Herrick I.A., Leung L.S. The septohippocampal system participates in general anaesthesia // *J Neurosci*. – 2002. – № 22(2). – P. RC200.
- Mason S.E., Noel-Storr A., Ritchie C.W. The impact of general and regional anaesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – № 22. – P. 67–79.
- Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators // *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. – 1998. – № 351(9106). – P. 857–861.
- Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. – 2008. – № 108(1). – P. 18–30.
- Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Butte B., et al; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery // *N Engl J Med*. – 2001. – № 344(6). – P. 395–402.
- Palotás A., Reis H.J., Bogáts G., et al. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – № 21(4). – P. 1153–1164.
- Perucho J., Rubio I., Casarejos M.J., et al. Anaesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – № 19(4). – P. 1245–1257.
- Radtke F., Franck M., Lendner J., Krüger S., Wernecke K., Spies C. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial

decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction // *Br J Anaesth.* – 2013. – № 110(Suppl 1). – P. i98–i105.

36. Rasmussen L., Johnson T., Kuipers H.M., et al; ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2003. – № 47(3). – P. 260–266.

37. Rörtgen D., Kloos J., Fries M., et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial // *Br J Anaesth.* – 2010. – № 104(2). – P. 167–174.

38. Seitz D.P., Shah P.S., Herrmann N., Beyene J., Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Geriatr.* – 2011 Dec. – № 14. – P. 11:83.

39. Slikker W.Jr., Zou X., Hotchkiss C.E., et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey // *Toxicol Sci.* – 2007. – № 98(1). – P. 145–158.

40. Slor C.J., de Jonghe J.F., Vreeswijk R., et al. Anesthesia and postoperative delirium in older adults undergoing hip surgery // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. – № 59(7). – P. 1313–1319.

41. Sprung J., Jankowski C.J., Roberts R.O., et al. Anesthesia and incident dementia: a population-based, nested, case-control study // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – № 88(6). – P. 552–561.

42. Steinmetz J., Siersma V., Kessing L.V., Rasmussen L.S.; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study // *Br J Anaesth.* – 2013. – № 110(Suppl 1). – P. i92–i97.

43. Tang J.X., Baranov D., Hammond M., Shaw L.M., Eckenhoff M.F., Eckenhoff R.G. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery // *Anesthesiology.* – 2011. – № 115(4). – P. 727–732.

44. Tang N., Ou C., Liu Y., Zuo Y., Bai Y. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment // *J Int Med Res.* – 2014 Dec. – № 42(6). – P. 1252–61.

45. Terrando N., Eriksson L.I., Kyu Ryu J., et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline // *Ann Neurol.* – 2011. – № 70(6). – P. 986–995.

46. Xie Z., Dong Y., Maeda U., et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels // *Anesthesiology.* – 2006. – № 104(5). – P. 988–994.

47. Van Dijk D., Keizer A., Diephuis J.C., Durand C., Vos L.J., Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2000. – № 120(4). – P. 632–639.

48. Vanderweyde T., Bednar M.M., Forman S.A., Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia // *J Alzheimers Dis.* – 2010. – № 22(Suppl 3). – P. 91–104.

49. Whittington R.A., Virág L, Marcouiller F, et al. Propofol directly increases tau phosphorylation // *PLoS One.* – 2011. – № 6(1). – P. e16648.

50. Wu C.L., Hsu W., Richman J.M., Raja S.N. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia // *Reg Anesth Pain Med.* – 2004 May-Jun. – № 29(3). – P. 257–68.