

© МАРОЧКОВ А.В., 2013

РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

МАРОЧКОВ А.В.

УЗ «Могилевская областная больница», г. Могилев

Резюме. Целью настоящего исследования было определить частоту развития и возможности прогнозирования послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) после многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии.

Проспективное, рандомизированное исследование, в которое было включено 60 женщин в возрасте от 40 до 80 лет. Им выполнялась лапароскопическая холецистэктомия под общей многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезией пропофолом, фентанилом и севофлураном. Оценка когнитивной функции проводилась с помощью шкалы MMSE дважды (за 1 сутки до анестезии и через 20-24 часа после неё). В зависимости от результатов повторного опроса пациенты были разделены на 2 группы: пациенты без наличия ПОКР (нет снижения баллов по шкале MMSE или снижение на 1 балл) и пациенты с ПОКР (снижение более чем на 1 балл).

ПОКР были выявлены у 6 (15%) пациентов. При сравнении 2 групп имелось отличие только по возрасту: в 1 группе – $54,1 \pm 12,5$ лет, во 2-ой – $66,2 \pm 11,4$. Так же между группами имелось достоверное отличие по числу баллов MMSE, набранных пациентами до операции: в 1 группе было $28,4 \pm 1,5$ в сравнении со 2 группой – $25,5 \pm 1,3$ ($p=0,05$). Логистический регрессионный анализ выявил в качестве предиктора наступления ПОКР только число баллов по шкале MMSE до анестезии.

Частота развития ПОКР у женщин в возрасте старше 40 лет после общей анестезии в абдоминальной хирургии составила 15%. Независимым фактором, влияющим на частоту развития ПОКР, является число баллов, набранных по шкале MMSE.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, анестезия, шкала MMSE.

Abstract. The aim of this study was to determine the incidence and predictability of postoperative cognitive disorders (POCD) after multicomponent balanced endotracheal anesthesia.

A prospective, randomized study, which included 60 women at the age of 40 - 80 years, who underwent laparoscopic cholecystectomy under general multicomponent endotracheal anesthesia with propofol, fentanyl and sevoflurane was conducted. One day before and 20-24 hours after the anesthesia, these patients were subjected to a neuropsychological test (we used the Mini Mental State Examination (MMSE)). On the basis of the MMSE results, the patients were divided into two groups: group 1 – patients without POCD (no reduction in MMSE score, or 1 point reduction compared with preanesthetic MMSE score) and group 2 – patients with POCD (more than 1 point reduction).

POCD were observed in six patients (15%). Patients in group 2 were older ($66,2 \pm 11,4$ years compared with $54,1 \pm 12,5$ years in group 1 ($p<0,05$)). Only age and preanesthetic MMSE scores ($28,4 \pm 1,5$ in group 1 and $25,5 \pm 1,3$ in group 2 ($p = 0,05$)) were reliably different between patients with or without POCD. The logistic regression analysis revealed as a predictor of POCD development only preanesthetic score on MMSE scale.

Thus the incidence of POCD in women older than 40 years after general anesthesia in abdominal surgery made up 15%. Only preanesthetic MMSE score is a significant independent predictor of POCD development.

Keywords: cognitive disorders, anesthesia, MMSE scale.

Адрес для корреспонденции: 212001, г. Могилев, ул. Лепешинского, д.22, кв.10. Моб.тел.: +375 (29) 663-66-38, e-mail: Marochkov@mail.ru – Марочков Алексей Викторович.

Послеоперационная когнитивная дисфункция – это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем послеоперационном периоде и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде. Клинически послеоперационная когнитивная дисфункция проявляется нарушениями памяти, трудностями сосредоточения, концентрации внимания, нарушениями других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (в виде снижения показателей тестирования в послеоперационный период не менее чем на 10% от дооперационного уровня), что влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности, настроения (депрессию) [1].

Проблема повреждения центральной нервной системы (ЦНС) во время оперативных вмешательств под общей анестезией является одной из актуальных в анестезиологии. Пристальный интерес к ней обусловлен, прежде всего, высокой частотой развития таких осложнений [2, 3], спорностью вопроса о возможности их предотвращения, банальностью их причин и повреждающей способностью, увеличением, в странах Западной Европы и Северной Америки, числа и размеров судебных исков по поводу анестезиологических ошибок [4]. Практическую значимость для анестезиолога имеет также возможность ранней диагностики когнитивных расстройств и раннего начала нейропротективного лечения.

Таким образом, развитие послеоперационных когнитивных расстройств является актуальной проблемой для анестезиолога-реаниматолога.

Цель настоящего исследования – определить частоту развития и возможности прогнозирования послеоперационных когнитивных расстройств после многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии севофлураном при абдоминальных лапароскопических операциях у женщин.

Методы

После разрешения Комитета по этике УЗ «Могилевская областная больница», а также получения письменного информированного согласия от каждого из пациентов, в проспективное рандомизированное исследование включались женщины в возрасте от 40 до 80 лет, которым в 2011-2012 гг. выполнялось однотипное, одинаковое по травматичности хирургическое вмешательство – лапароскопическая холецистэктомия.

Критерии включения в исследование: проведение анестезии при плановых оперативных вмешательствах; лица женского пола; возраст от 40 лет и старше; оценка физического статуса пациентов по ASA I – III класс.

Из исследования были исключены пациенты с острыми нарушениями слуха и зрения; с патологией нервной системы; страдающие алкоголизмом или имеющие наркотическую зависимость. Также исключались пациенты, набравшие менее 23 баллов по шкале MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) в ходе первого исследования, что свидетельствовало о наличии выраженной деменции.

Методика анестезии. Премедикацию и вводный наркоз проводили по одинаковой схеме. Пациенты получали внутрь накануне операции вечером (22.00) и утром в день операции (6.00) по 1 таблетке зопиклона (7,5 мг). За 30 минут до начала анестезии внутримышечно вводили 0,5 мг атропина.

Индукция в наркоз состояла из последовательного введения фентанила и пропофола в стандартных расчетных дозах. Поддержание анестезии производили ингаляцией севофлурана в дозе 1,4-1,9 об.% на выдохе (0,7-1,0 МАК) в кислородно-воздушной смеси с $FiO_2=50\%$ и дополнительным болюсным введением фентанила. С целью интубации пациента и поддержания мышечной релаксации во время операции применяли болюсное введение рокурония бромид в дозе 0,45 мг/кг. Интубация

трахеи выполнялась методом прямой ларингоскопии. ИВЛ во время наркоза проводили с использованием наркозно-дыхательного аппарата ADU-5 (Datex-Ohmeda, Финляндия) в режиме VCV с циркуляцией по полужакрытому контуру и потоком свежих газов 1-2 л/мин. В периоперационном периоде с помощью встроенного монитора наркозного аппарата ADU-5 проводили регистрацию параметров гемодинамики (ЭКГ во II отведении, ЧСС, неинвазивное АД), оксигенации (пульсоксиметрия), вентилиции (дыхательный объем, минутный объем дыхания, пиковое давление на вдохе, давление плато, сопротивление дыхательных путей, комплайнс), контроль газового состава вдыхаемой и выдыхаемой смеси (концентрации кислорода, углекислого газа, ингаляционного анестетика) и электроэнцефалографической энтропии (показатели RE (энтропия ответа) и SE (энтропия покоя)). Регистрация этих параметров производилась в «Протоколе проведения анестезии и мониторинга» с интервалом в 5 минут.

В рамках данного исследования нами анализировались мониторируемые параметры на следующих этапах: 1-й – до начала анестезии (больной на операционном столе); 2-й – через 5 минут после начала операции; 3-й – через 10 минут после начала операции; 4-й – через 20 - 30 мин после начала операции (основной этап операции); 5-й – окончание операции (швы на кожу); 6-й – через 5 минут после экстубации пациента.

Оценку когнитивной функции у пациентов проводили с помощью шкалы MMSE. Она основывается на 11 вопросах, на основании ответов на которые тестируют ориентацию в месте, времени, понимание и повторение слов, внимание и счет. Максимальное количество баллов по шкале MMSE составляет 30. При получении 23 и менее баллов диагностируется наличие деменции [5]. Исследование когнитивной функции проводили дважды: первый раз за одни сутки до операции, второй - на следующие сутки через 20-24 часа после оперативного вмешательства.

Статистически значимым мы считали изменение более чем на 1 балл, в сравнении со значением предоперационного исследования.

В зависимости от результатов повторного опроса пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе были объединены пациенты без наличия послеоперационных когнитивных нарушений (нет снижения баллов по шкале MMSE, или снижение не более чем на 1 балл). Во вторую группу вошли пациенты с послеоперационными когнитивными нарушениями (снижение более чем на 1 балл по шкале MMSE).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения или медианы и квартилей (в группах с отличным от нормального распределения). Для определения значимости различий между средними конкретных групп применяли критерии Манна-Уитни (для независимых выборок). Для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону. С целью определения зависимости одного признака от другого использовали логистический регрессионный анализ.

Результаты

На 1-м этапе исследования было протестировано 60 женщин. От повторного тестирования отказалось 5 пациентов. Из исследования также были исключены 4 пациентки с нарушением зрения, 2 женщины с ОНМК в анамнезе, 1 пациентка с депрессией и 8 женщин с числом баллов по шкале MMSE менее 23. Всего было проведено исследование у 40 лиц женского пола.

Характеристика пациентов двух групп (с и без когнитивных нарушений) представлена в таблице 1. Как следует из данной таблицы, имеется статистически значимое отличие между группами лишь

по возрасту: в 1 группе – $54,1 \pm 12,5$ лет, во 2-ой – $66,2 \pm 11,4$.

Всем пациентам проводили сбалансированную многокомпонентную анестезию севофлураном, фентанилом и рокуронием по приведенной выше схеме. Дозы пропофола на индукцию и общее количество фентанила в двух группах достоверно между собой не отличались. Общая доза фентанила за операцию составила у женщин 1-й группы – $5,1 \pm 1,9$ мкг/кг/час, у женщин 2-й группы – $4,6 \pm 1,3$ мкг/кг/час. ($p > 0,1$). Для обеспечения анестезии у лиц 1-й группы доза пропофола составила $1,8 \pm 0,2$ мкг/кг, а у лиц 2-й группы $1,6 \pm 0,2$ мкг/кг ($p > 0,1$). Для поддержания анестезии в обеих группах также производилось одинаковыми дозами севофлурана (табл. 2).

Для оценки адекватности анестезии хирургическому стрессу использовались общепринятые критерии. Анализ показателей гемодинамики (систолическое АД, среднее АД и ЧСС) между группами на основных этапах анестезии и операции (этапы 2, 3, 4) не выявил значимых различий между группами (табл. 2). До начала операции во всех группах отмечалась гемодинамика со склонностью к умеренной гипертензии (АД_{сис.} равнялось $164 \pm 28,2$ мм. рт. ст. в 1 группе, $156 \pm 25,8$ мм. рт. ст. во 2 группе ($p > 0,05$)).

Период поддержания анестезии характеризовался нормотензией и нормаль-

ной ЧСС, этапы исследования 2, 3 и 4 между собой статистически значимо не отличались (на 4 этапе исследования АД_{сис.} равнялось $120,2 \pm 17,2$ мм. рт. ст. в 1 группе и $120,0 \pm 15,1$ мм. рт. ст. во 2 группе ($p > 0,05$)). После пробуждения и экстубации во всех группах, соответственно, наблюдалась умеренная гипертензия и тахикардия.

Сатурация (SpO₂) на основных этапах наблюдений не отличалась в обеих группах между собой и находилась в пределах нормы. Также на этих этапах во время наркоза в обеих группах была отмечена нормокарбия. Количество поглощенного организмом кислорода, определяемое по разнице между концентрациями кислорода на вдохе и на выдохе, не отличалась в обеих группах.

Анализ показателей электроэнцефалографической энтропии между группами на этапах 1-6 также не выявил значимых различий. Больные, находившиеся в сознании на 1 и 6 этапах наблюдения, имели высокие показатели энтропии (энтропия покоя (SE) было больше 90 условных единиц). На этапах исследования 2, 3, 4 отмечено постепенное снижение SE до 30-50 в обеих группах. К 4 этапу SE в 1 группе равнялось $41,5 \pm 8,6$, а во 2-й – $42,5 \pm 12,3$ ($p > 0,05$). На остальных этапах наблюдений энтропия покоя между группами также не отличалась.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Данные пациентов	Группа 1 (без ПКН) n=34	Группа 2 (с ПКН) n=6	p
Возраст, лет	$54,1 \pm 12,5$	$66,2 \pm 11,4$	$p < 0,05^*$
Масса тела, кг	$84,1 \pm 16,2$	$76,5 \pm 15,3$	$p > 0,1^*$
Индекс массы тела, кг/м ²	$32,3 \pm 6,2$	$28,7 \pm 7,6$	$p > 0,1^*$
ASA I/II/III	0/26/8	0/4/2	$p > 0,1^{**}$
Длительность операции, мин	$32,8 \pm 12,4$	$42,5 \pm 9,6$	$p > 0,1^*$
Длительность анестезии, мин	$49,1 \pm 13,1$	$58,2 \pm 9,2$	$p > 0,1^*$

Примечание: * - для анализа использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U test);

** - для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

Таблица 2

**Показатели гемодинамики, оксигенации и энтропии во время проведения
оперативного вмешательства в 2 группах**

Препараты: группа 1 / группа 2	Этап 2	Этап 3	Этап 4
Систолическое АД, мм рт.ст.	137,6±24,2	125,2±18,2	120,2±17,2
	134,0±19,6	135,7±7,5	120,0±15,1
Среднее АД, мм рт.ст.	114,7±10,5	102,2±22,8	93,3±9,3
	112,4±9,7	101,4±14,8	95,7±5,8
ЧСС, уд/мин	77,0±12,2	79,7±11,5	76,9±12,0
	77,0±12,3	78,3±18,9	73,5±15,0
SpO ₂ , %	96,1±2,8	95,6±2,8	95,3±2,7
	96,8±2,5	96,0±2,5	95,8±2,6
Энтропия покоя (SE)	37,8±8,9	39,2±7,7	41,5±8,6
	36,5±5,1	41,5±7,3	42,5±12,3
Севофлуран, об% на выдохе	1,7±0,2	1,7±0,2	1,7±0,3
	1,8±0,2	1,9±0,2	1,7±0,4
МАК севофлурана	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,2
CO ₂ на выдохе, мм рт. ст.	36,1±3,6	39,8±2,4	36,7±3,2
	39,0±3,4	37,4±2,9	39,0±2,5
Разница по кислороду, мм рт. ст.	5,4±1,3	5,4±1,3	5,4±1,1
	4,8±0,5	5,3±0,5	4,8±0,9

Примечание: * - для анализа использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U test).

Таким образом, во время поддержания анестезии отмечалось значительное снижение ЭЭГ- активности головного мозга, что соответствует хирургической стадии наркоза и адекватной глубине наркозного сна у пациентов.

Результаты сравнения полученных данных показали, что больные с наличием или отсутствием послеоперационных когнитивных расстройств не отличались между собой по антропометрическим данным, тяжести состояния по ASA, глубине и продолжительности анестезии, продолжительности оперативного вмешательства, состоянию интраоперационной гемодинамики, глубине наркозного сна, количеству введенных компонентов анестезии.

Нами были проанализированы случаи интраоперационных осложнений (наличие гипоксии, гипо- или гиперкапнии, гипо- или гипертензией, глубокая или по-

верхностная анестезия, оцениваемая по величине SE) (табл. 3). Частота учитываемых осложнений среди пациентов обеих групп статистически достоверно между собой не отличается.

Между двумя группами имеется статистически достоверное отличие по числу баллов MMSE, набранных пациентами до и после операции. Так, за день до операции число баллов в 1 группе было 28,4±1,5 в сравнение со 2 группой – 25,5±1,3 (p=0,05). На следующий день, через 20-24 часа после операции, число баллов в 1 группе не изменилось и составило 28,9±1,1; а во второй снизилось до 23,1±1,6 балла (p=0,05). С помощью логистического регрессионного анализа мы установили, что число баллов по шкале MMSE до операции является независимым предикторным фактором наступления послеоперационных когнитивных расстройств (p=0,03).

Таблица 3

Частота осложнений в обеих группах во время общей анестезии

Осложнения (да/нет)	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=6)	p
Гипоксемия	2/32	0/6	p>0,1
Гипокапния	3/31	1/5	p>0,1
Гиперкапния	1/33	0/6	p>0,1
Гипотензия	5/29	1/5	p>0,1
Гипертензия	8/26	0/6	p>0,05
Снижение SE<30	5/29	0/6	p>0,1
Повышение SE>60	1/33	0/6	p>0,1

Примечание: * - для анализа категориальных данных использовали Хи-квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

Обсуждение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют, что частота встречаемости послеоперационных когнитивных расстройств у женщин после общей многокомпонентной эндотрахеальной анестезии фентанилом, пропофолом и севофлураном в абдоминальной хирургии в нашем исследовании составила 15%. В группе пациентов с послеоперационными когнитивными расстройствами средний возраст был значительно выше, чем в 1 группе. Полученные нами данные подтверждают аналогичные исследования, в которых частота развития когнитивных расстройств после операций в общей хирургии была от 5% до 10% среди всех возрастных групп и от 10% до 26% для пожилых пациентов [6, 7]. Также во многих публикациях было показано, что развитие когнитивных расстройств зависит и от типа операции. После ортопедических операций, например, их частота появления увеличивается до 28 - 62% [8]. В нашем исследовании нами приведены одинаковые, насколько это возможно в абдоминальной хирургии, вмешательства для того, чтобы уменьшить влияние фактора травматичности самой операции.

Патогенез развития послеоперационных когнитивных расстройств до сих пор остается неясным и, скорее всего, является

многофакторным. Возможные причины развития включают интра- и послеоперационную гипоксемию, гипероксию, интраоперационную гипокапнию, использование опиатов и бензодиазепинов, интраоперационное пробуждение. В одном исследовании [9] была показана зависимость между когнитивными нарушениями после операции и средней величиной SpO_2 во время предыдущего ночного сна.

В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязей развития когнитивных расстройств с интраоперационным снижением SpO_2 , с эпизодами гипогиперкапнии, гипогипертензии, глубокой или поверхностной анестезии.

Среди лекарственных препаратов, влияющих на развитие послеоперационных когнитивных расстройств, широко обсуждается частота их развития, связанная с введением диазепама и кетамина [10, 7]. В этих исследованиях не было подтверждено влияние данных препаратов на последующие когнитивные функции, однако применение в анестезиологии диазепама и кетамина снижается.

В настоящем исследовании мы не ставили цели определить, какой из анестетиков (пропофол или ингаляционные анестетики) в большей степени влияет на развитие когнитивных расстройств. Для этого необходимы более обширные данные и

другой дизайн работы. В исследованиях [11, 12] было показано, что вид анестетика никак не влияет на развитие когнитивной дисфункции. Однако в исследованиях на животных было показано, что ингаляционные анестетики могут оказывать нейротоксическое действие на функцию мозга и снижать когнитивные функции [13], возможно, через накопление в нервной ткани мозга амилоида β .

В нашем исследовании было установлено, что из изученных факторов только количество баллов по шкале MMSE является независимым предиктором наступления послеоперационных когнитивных расстройств. Схожие результаты были показаны и в других исследованиях [1].

Заключение

Частота развития встречаемости послеоперационных когнитивных расстройств у женщин в возрасте старше 40 лет после общей многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии пропофолом, фентанилом и севофлураном в абдоминальной хирургии составила 15%.

Возраст женщин с послеоперационными когнитивными расстройствами статистически был достоверно выше, чем у пациенток без ухудшения когнитивных расстройств, и составил $66,2 \pm 11,4$ лет.

Независимым фактором, влияющим на частоту развития послеоперационных когнитивных расстройств, является число баллов, набранных по шкале MMSE. При числе баллов по шкале MMSE в дооперационном периоде менее 26 можно прогнозировать высокую вероятность развития когнитивных расстройств в послеоперационном периоде.

Литература

1. Boos, G.L. Postoperative Cognitive Dysfunction: Prevalence and Associated Factors / G.L. Boos, L.F. Soares, G.D. Filho // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2005. – Vol.55. – P. 517–524.
2. Holtzer, S. Anesthesia risks / S. Holtzer, J. Marty // *Rev. Prat.* – 2001. – Vol. 51. – P. 851–858.
3. Прасмыцкий, О.Т. Методика снижения когнитивных расстройств при лапароскопической холецистэктомии, проведенной в условиях общей анестезии / О.Т. Прасмыцкий, Е.М. Кострова // *Мед. журн.* – 2009. – № 4. – С. 82–84.
4. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics / G.H. Handley [et al.] // *Reg. Anesth.* – 1997. – Vol. 22. – P. 435–441.
5. Folstein, M.F. «Mini Mental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol.12. – P.189–198.
6. Parikh, S.S. Postoperative delirium in the elderly / S. S. Parikh, F. Chung // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol.80. – P. 123–132.
7. The assessment of postoperative cognitive function / L. S. Rasmussen [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 275–289.
8. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients / P. Williams-Russo [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1992. – Vol. 40. – P. 759–767.
9. Rosenberg, J. Postoperative mental confusion association with postoperative hypoxemia / Rosenberg J., Kehlet H. // *Surgery.* – 1993. – Vol.114. – P.76–81.
10. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly / L.S. Rasmussen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1999. – Vol. 83. – P. 585–589.
11. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly / D. Rohan [et al.] // *Can. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 52. – P. 137–142.
12. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery. A double-blinded randomized controlled pilot study / J. Hoecker [et al.] // *Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 110. – P. 1068–1076.
13. Postoperative impairment of cognitive function in rats – a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus / Y. Wan [et al.] // *Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 106. – P.436–443.

Поступила 25.01.2013 г.

Принята в печать 04.03.2013 г.

Сведения об авторах:

Марочков А.В. – д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации УЗ «Могилевская областная больница».