

УДК 616.89;615.832.9;615.851

Собиров Мухаммаджон Сойибжон угли
Старший преподаватель кафедры анестезиологии –
реаниматологии, детской анестезиологии – реаниматологии
Андижанского Государственного Медицинского Института

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Аннотация: Послеоперационная когнитивная дисфункция очень актуальная тема современной анестезиологии и реаниматологии и в частности кардиоанестезиологии и кардиореаниматологии после кардиохирургических операций. Данная статья даёт определение и разъяснение данной темы и объясняет причинно-следственные связи общей анестезии в развитии когнитивных дисфункций в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: когнитивная дисфункция, послеоперационные неврологические осложнения.

Sobirov Mukhammadjon Soyibjon ugli
Senior Lecturer of the Department of Anesthesiology - Intensive Care,
Pediatric Anesthesiology - Intensive Care
Andijan State Medical Institute

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Abstract: Postoperative cognitive dysfunction is a very relevant topic of modern anesthesiology and resuscitation, and in particular cardioanesthesiology and cardioresuscitation after cardiac surgery. This article defines and clarifies this topic and explains the causal relationships of general anesthesia in the development of cognitive dysfunction in the postoperative period.

Keywords: cognitive dysfunction, postoperative neurological complications.

Нарушение функции ЦНС после операции на сердце существенно увеличивает летальность, продолжительность стационарного лечения, повышает финансовые расходы системы здравоохранения, а также характеризуется более высокой частотой повторной госпитализации (Johnson T. et al., 2002; Selnes M.A. et al., 2003).

Классификация послеоперационных неврологических осложнений включает острое нарушение мозгового кровообращения, делирий и ПОКД (Hood R. et al., 2018).

Когнитивная дисфункция представляет собой расстройство мыслительных процессов, которое может затрагивать изолированные когнитивные домены, такие как вербальная и визуальная память, понимание родного языка, пространственно-визуальная ориентация, внимание или концентрация. Нарушение функции может затрагивать одну область, без развития дефицита в другой (Steinmetz J. et al., 2009; Hansen M.V., 2014). В отличие от послеоперационного делирия, который проявляется как преходящее и волнообразное нарушение сознания, развивающееся в первые дни после операции, ПОКД характеризуется стойкими нарушениями, подтвержденными результатами нейропсихологического тестирования (Fong H.K. et al., 2006; Saniova V. et al., 2009, Соколов С.В. и соавт., 2018). В целом, ПОКД определяется рядом изменений в нейрокогнитивном состоянии пациента и его поведении в течение недель или даже месяцев после анестезии (Mackensen G.V. et al., 2004). Глубина когнитивных нарушений после операции и анестезии оказывает значительное влияние на дальнейшую социальную и бытовую реабилитацию больного и имеет прямую связь с увеличением продолжительности госпитализации и задержкой функционального восстановления (Chen X. et al., 2001).

Встречаемость ПОКД значительно варьирует в зависимости от её определения, применяемых батарей тестов и интервалов послеоперационной оценки. Так, заболеваемость ПОКД после кардиохирургических операции составляет от 30 до 80 % при интервале оценки через несколько недель после

операции и от 10 до 60 % при наблюдении через 3-6 месяцев (Coburn M. et al., 2010; van Harten A.E. et al., 2012).

Впервые клинический феномен развития когнитивного дефицита после операции на сердце был описан Bedford в журнале Lancet в 1955 году. Его работа включала 1193 кардиохирургических пациентов, среди которых у 21 % наблюдались когнитивные нарушения различного характера и степени тяжести (Bedford P., 1955). В последующем ряд авторов показал, что частота развития краткосрочной (до 83 %) и долгосрочной (до 60 %) ПОКД и делирия находится в прямой зависимости от возраста пациента, предоперационного неврологического статуса, продолжительности оперативного вмешательства, искусственной вентиляции легких, длительности ИК и ряда других факторов (Tuman K. J. et al., 1992; Roach G.W. et al., 1996; Arrowsmith J.E. et al., 2000; Bartels K. et al., 2013, Баутин А.Е. и соавт., 2016). Исследования популяции некардиохирургических пациентов также подтвердили значимость вышеперечисленных факторов риска с позиции развития ранней ПОКД и сохранения долгосрочных нейрокогнитивных нарушений. Кроме того, была обнаружена взаимосвязь между наличием у пациентов ПОКД при выписке из стационара и через 3 месяца после операции и повышенным уровнем летальности (Monk T.G. et al., 2008; Rasmussen L.S. et al., 2015; Овезов А.М. и соавт., 2015; Новицкая-Усенко Л.В., 2018).

Несмотря на почти 70 лет исследований в данной области, в настоящий момент вопросы этиологии и патогенеза периоперационного поражения головного мозга остаются предметом дискуссий. Нет единого мнения и в вопросе прогностической ценности нейромониторинга в диагностике ПОКД. Продолжается поиск эффективных методов профилактики и терапии неврологических осложнений после операции (Ghanayem N.S. et al., 2006; Tanaka H. et al., 2011). Принимая во внимание тот факт, что количество оперативных вмешательств, требующих анестезии, во всем мире превышает 230 миллионов и в связи с увеличивающимся количеством операций у пациентов старше 65 лет, считается что после 2020 года данная возрастная группа будет

наиболее часто нуждаться в оперативном лечении (Etzioni D.A. et al., 2003; Weiser T.G. et al., 2008). Отсюда следует вывод, что уже через несколько лет миллионы пациентов пожилого возраста будут входить в группу риска развития ПОКД. Таким образом, не остается сомнений, что проблема ПОКД имеет не только индивидуальный, но и важный социальный аспект, что требует от медицинского сообщества продолжать изучение данной патологии.

Определение и классификация послеоперационной когнитивной дисфункции

Ухудшение когнитивных способностей после операции на сердце встречается у 80% пациентов в течение нескольких дней после операции и сохраняется в долгосрочной перспективе у одной трети больных (Roach G.W. et al., 1996). Развитие когнитивного дефицита отрицательно сказывается на реализации пациента в различных сферах деятельности: профессиональной, социальной, учебной, бытовой. Кроме того, нарушение функций высшей нервной деятельности приводит к преждевременной потере трудоспособности и зависимости от систем социальной поддержки (Deiner S. et al., 2009). Согласно классическому определению, предложенному Rasmussen et al., ПОКД - это когнитивное расстройство, развивающееся в раннем послеоперационном периоде и часто сохраняющееся в более поздние сроки. Клинически ПОКД проявляется в виде нарушений памяти, внимания и других высших корковых функций, подтвержденных данными нейропсихологического тестирования (НПТ) в виде снижения показателей тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 1 SD (или 20%) от дооперационного уровня (Rasmussen L.S. et al., 2001). В недалеком прошлом, Международная рабочая группа по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders) предложила расширить диапазон разницы показателей НПТ до $\pm 1,96$ SD от исходного уровня по результатам 2-х и более тестов из батареи 5-10 тестов (Scott D.A., 2016).

Клиническая классификация ПОКД по продолжительности включает следующие формы:

- острая или краткосрочная форма (временной интервал до 7 суток после операции);
- промежуточная форма (до 3 месяцев послеоперационного периода);
- долгосрочная форма (до года и более).

Однако, в недалеком прошлом данная классификация была пересмотрена, и о развитии ПОКД стали говорить лишь по истечении 7 суток после вмешательства. Согласно современной номенклатуре упразднены понятия промежуточной и долгосрочной формы, вместо них введены термины «отсроченное нейрокогнитивное восстановление», а также ПОКД со средними ($\pm 1-2$ SD от нормальных значений) или выраженными (более чем на ± 2 SD от нормальных значений) нейрокогнитивными отклонениями.

По глубине нарушения когнитивного потенциала, ПОКД принято делить на следующие степени тяжести (МКБ 10, 1995):

- легкие когнитивные нарушения (преимущественно страдает кратковременная память и скорость реакции). Результаты нейропсихологических тестов могут быть в пределах возрастной нормы;
- умеренные когнитивные нарушения (характеризуются снижением памяти, внимания, речевых качеств, способности к усвоению материала). Результаты нейропсихологических тестов оказываются за пределами возрастной нормы;
- тяжелые когнитивные нарушения (отсутствие способности к запоминанию новой информации и воспроизведению из памяти событий прошлого).

Легкая и умеренная степень когнитивных нарушений встречается наиболее часто, а способность к запоминанию и нарушение процессов познания и концентрации внимания являются теми сферами, чья деятельность нарушается в первую очередь.

Факторы риска послеоперационной когнитивной дисфункции

Развитие нарушений когнитивного потенциала после хирургического вмешательства приводит к изменению поведенческих особенностей и потере личностной индивидуальности пациента, что способствует снижению функционала осознания окружающего мира. В отдельных случаях развитие когнитивного дефицита может приводить к долговременной либо постоянной зависимости от служб социальной защиты (Rasmussen L.S. et al., 2003). Профилактика данной нозологии является одним из важных мероприятий, которое следует учитывать при подготовке к анестезии у пациентов высокого риска.

Высокой настороженности в отношении развития ПОКД требуют пациенты пожилого и старческого возраста (Coburn M. et al., 2010, Корячкин В.А. и соавт., 2018), мужского пола, а также больные с низким уровнем образовательного ценза (вероятность развития ПОКД находится в обратной зависимости от образованности индивида) (Silbert B. et al., 2015). Для лиц пожилого возраста характерно нарушение функций многих регуляторных механизмов и более высокая восприимчивость к стрессу, каковым является операция и анестезия (Iadecola C., 2004). Особенно сильно на когнитивный потенциал лиц данной возрастной группы влияет смена привычной обстановки и нарушение цикла «сон - бодрствование» после операции, что может служить дополнительной причиной развития ПОКД (Kaneko T. et al., 1997). Кроме того, возрастные изменения влияют на фармакокинетические и фармакодинамические свойства препаратов, включая печеночный и почечный клиренс, удлинённый период полувыведения и изменённую чувствительность к лекарственным препаратам (McLean A.J. et al., 2004). Среди других факторов риска также выделяют анамнестические указания на алкоголизм (Hudetz J.A. et al., 2009), сахарный диабет, почечную недостаточность и нарушение сна (Johnson T. et al., 2002). Большую роль играет наличие в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы и исходное снижение когнитивных

способностей. Кроме того, в литературе описан феномен генетической предрасположенности к развитию ПОКД (Mathew J. P. et al., 2001; Patel D. et al., 2016; Feinkohl I. et al., 2017).

Со стороны операции на когнитивную функцию оказывают влияние характер и объем оперативного вмешательства, а также интра- или послеоперационные осложнения. В кардиохирургии важную роль играют время пережатия аорты и повторный характер вмешательства. При операциях с применением ИК, выраженность ПОКД будет иметь прямую зависимость от продолжительности экстракорпоральной перфузии (Brown W.R. et al., 2000; Vranken N.P.A. et al., 2017). Кроме того, триггером ПОКД может служить высвобождение цитокинов как следствие системного воспалительного ответа на оперативное вмешательство (Wang W. et al., 2014; Сидельников С.Г., 2000).

Согласно имеющимся данным, изменения когнитивного статуса не имеют прямой зависимости от вида анестезии (Rasmussen L S. et al., 2003; van Dijk D. et al., 2007). Однако, со стороны анестезии глубина когнитивных нарушений находится в прямой зависимости от продолжительности общей анестезии (максимальный риск отмечается при её длительности более 5-6 часов и при повторной анестезии) (Burkhart C.S. et al., 2012; Шнайдер Н.А. и соавт., 2005; Шнайдер Н.А. и соавт., 2004), вида и количества применяемых наркотических препаратов (Litaker D. Et al., 2001), нарушений гомеостаза, ишемии головного мозга вследствие гипоксии и гипоперфузии (интраоперационная церебральная десатурация), периоперационных анестезиологических осложнений (Moller J.T. et al., 1998; Ivanov S.V., 2005; Bokeriia L.A., 2007; Shepelyuk A.N., 2012; Rundshagen I., 2014). Время послеоперационной ИВЛ и длительность пребывания в стационаре также имеют прямую связь с риском развития нейропсихического дефицита (Кашерининов И.Ю. и соавт., 2017, Крашенинников С.В. и соавт., 2017).

Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции.

Функция ЦНС зависит от адекватной доставки кислорода и нутриентов, эффективного удаления продуктов обмена и наличия подходящей нейрохимической среды (Parra M. et al., 2017). Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, в настоящий момент не сформирована единая концепция развития когнитивных нарушений после операции. Многие авторы являются сторонниками многофакторной теории развития нарушения функций высшей нервной деятельности, согласно которой основными причинами развития неврологических осложнений могут явиться микроэмболизация церебральных сосудов, гипоперфузия головного мозга и нейровоспаление (Goto T. et al., 2014; Mitchell S.J. et al., 2015).

Искусственное кровообращение и хирургическая рана являются наиболее вероятными источниками микроэмболов (тромбы, жировые частицы и пузырьки воздуха). Более того, микроэмболы могут отделяться от атеросклеротических бляшек в аорте во время наложения зажима и манипуляций в данной зоне (Stump D.A. et al., 1996). Микроэмболические осложнения, в том числе за счет высокого температурного градиента во время согревания при ИК (Buss M.I. et al., 1993; Grigore A.M. et al., 2002), могут вызывать фокальные инфаркты головного мозга, что также приводит к развитию когнитивных отклонений после операции (Qing M. et al., 2011). В одном из исследований было показано, что магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет изменения, характерные для микроинфарктов головного мозга, у 50% пациентов после АКШ в условиях ИК (Knipp S.C. et al., 2008). В работах по применению транскраниального ультразвукового исследования и в публикациях с изучением аутопсии также подтверждена связь между АКШ с ИК и развитием церебральных микроинфарктов (Moody D.M. et al., 1995; Liu Y.H. et al., 2009). Однако, следует принять во внимание тот факт, что текущие методики нейровизуализации могут обнаружить лишь локус повреждения диаметром от 3 мм. Это говорит о том, что микроэмболические повреждения могут находиться за пределами разрешающих способностей большинства имеющихся сканеров (Gorelick P.B. et al., 2011).

Гипоперфузия вещества головного мозга может быть результатом различных патофизиологических нарушений. Очевидной и наиболее частой причиной церебральной гипоперфузии является артериальная гипотензия. В связи с этим, показатели артериального давления (АД) применяются многими исследовательскими группами для изучения роли перфузии головного мозга в развитии ПОКД (Gravstad M. et al., 1962; Rollason W.N. et al., 1971). Другими факторами нарушения перфузии головного мозга являются гиперкапния и церебральная вазоконстрикция, вызванные гипервентиляцией. Так, Wollman and Orkin показали, что тяжелая гипокапния, вызванная гипервентиляцией во время анестезии, коррелирует с продолжительностью и глубиной когнитивного дефицита в течении 3-6 дней после вмешательства (Wollman S.B. et al., 1968). Тем не менее, другие исследования не подтвердили существенного влияния гипервентиляции на когнитивную функцию (Blenkarn G.D. et al., 1972).

В качестве еще одного основного патогенетического механизма ПОКД ряд авторов выделяет системный ответ на стресс, вызванный применением ИК, операцией и анестезией. Данные факторы запускают высвобождение нейромедиаторов и индуцируют каскад изменений, связанных с нейровоспалением, что может приводить к ухудшению когнитивных способностей (Hudetz J.A. et al., 2011). Воспалительные цитокины влияют на механизмы синаптической связи и передачи, что клинически проявляется в виде когнитивных нарушений и развития нейродегенеративных процессов (Cunningham C. et al., 2009). В экспериментальном исследовании на мышах, Cibelli и соавторы доказали критическую роль синдрома системного воспаления в патогенезе ПОКД в ответ на хирургическую травму, а также обратимость данного процесса при назначении противовоспалительных препаратов (Cibelli M. et al., 2010). В недалеком прошлом считалось, что системный воспалительный ответ вызван активацией иммунной системы после контакта крови с искусственными материалами магистралей аппарата ИК, а также повреждением сердца, легких и почек в результате процессов ишемии/реперфузии (Gao L. et al., 2005). Воспалительная реакция в ткани

головного мозга объяснялась повреждением гематоэнцефалического барьера (Day J.R. et al., 2005). Однако, в ряде опубликованных работ получили схожую активацию воспалительных агентов, в частности интерлейкинов - 1, 8 и 10, а также фактора некроза опухолей - а в плазме в комбинации с повышенным уровнем активности ацетилхолинэстеразы, и при операциях без применения ИК. Данные изменения сопровождались дегенерацией нейронов, что приводило к ухудшению функции коры головного мозга и проблемам, связанным с ПОКД (Asian R. et al., 1992; Jansen N.J. et al., 1992; Finn A. et al., 1993; Steinberg J.B. et al., 1993; Casey L.C., 1993; Wei M. et al., 2001; Li Y.C. et al., 2012; Hovens I.B. et al., 2014). Более того, развитие данного феномена системного воспаления характерно не только для операций на сердце, но и для целого ряда других хирургических вмешательств (Parolari A. et al., 2007; Borgermann J. et al., 2007). Не вызывает сомнений и связь между нарушением циркадного ритма секреции стресс-гормонов и эндокринного метаболического стресса после операции и развитием послеоперационного когнитивного дефицита (Tabardel Y. et al., 1996; Turkoz R. et al., 2000; Rasmussen L.S. et al., 2005; Ji M.H. et al., 2013; Glumac S. et al., 2018). К дополнительным гормональным механизмам развития ПОКД в раннем послеоперационном периоде необходимо отнести и нарушение секреции мелатонина. Недавние исследования показали, что существенное снижение базальной секреции мелатонина в первые сутки после операции приводит к нарушению цикла «сон - бодрствование», что оказывает негативное влияние на высшие психические функции (Gogenur I. et al., 2007; Wu Y. et al., 2014).

Среди других причин развития ПОКД выделяют нарушение работы ГАМК-ергических и холинергических систем ЦНС (Фёдоров С.А. и соавт., 2007). В настоящий момент известно, что операция и анестезия влияют на функции нейрона как напрямую, так и путем модуляции внутринейронных связей (Hovens I.B. et al., 2014). В литературе имеются данные о том, что общая анестезия приводит к митохондриальной дисфункции путем нарушения проницаемости мембраны нейрональных митохондрий. Таким образом,

возникает внутриклеточная дисрегуляция кальциевого обмена, что в конечном итоге приводит к апоптотической гибели нейрона по внутреннему и внешнему пути (Yon J.H. et al., 2005; Uchino H. et al., 2014).

Кроме вышеупомянутых механизмов, активно развивается направление по исследованию остаточных эффектов компонентов общей анестезии и биоактивных продуктов метаболизма анестетиков (Бенькович Б.И. и соавт., 2000). Нейротоксичность общих анестетиков реализуется посредством множественных патогенетических механизмов и носит возраст-зависимый и дозозависимый характер. Так, в экспериментах на животных было показано, что севофлуран индуцирует синтез цитокинов и активацию внутриклеточной сигнальной молекулы ядерного фактора каппа-В (NF-κB), что вызывает повреждение клеток гиппокампа и может приводить к когнитивным нарушениям у крыс (Zhu Y. et al., 2017). Еще один современный анестетик, десфлуран, может индуцировать активацию каспаз и увеличивать продукцию Р-амилоида в условиях гипоксии, что приводит к апоптотической дегенерации нейронов (Zhang B. et al., 2008). Тяжесть повреждения нейронов возрастает при повторных введениях анестетика, комбинированном использовании препаратов для анестезии, а также при увеличении времени анестезии более 2 часов (Yon J.H. et al., 2005; Morimoto Y., 2017).

Отдельного внимания требует оценка адекватности антиноцицептивной защиты структур головного мозга. Избыточная болевая стимуляция приводит к перевозбуждению и истощению энергобаланса нейронов коры головного мозга и подкорковых структур. При этом снижается эффективность протективных мер против гипоксии (Shaef S. et al., 2017).

Список литературы:

1. Баутин, А.Е. Экспрессия протеинкиназы С при дистантном ишемическом прекондиционировании во время кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин, М.М. Галагудза, Д.М. Ташханов, С.В. Даценко, А.О. Маричев, А.А.

- Костарева, Е.Н. Кравчук, А.Ю. Баканов, М.Л. Гордеев // Вестник интенсивной терапии. - 2016. - № 4. - С. 19-26.
2. Баутин, А.Е. Распространенность и структура острой дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.Е. Баутин, И.Ю. Кашерининов, Д.А. Лалетин, В.А. Мазурок, В.Е. Рубинчик, А.В. Наймушин и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2015. - Т. 60, № 6. - С. 4-8.
 3. Белов, Ю.В. Защита мозга при операциях на дуге аорты / Ю.В. Белов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2001. - Т. 7, № 1. - С. 91-95.
 4. Бельская, Г. Н. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта / Г.Н. Бельская, Л.Г. Крылова // Фарматека. - 2015. - № 13 (306). - С. 17-21.
 5. Бенькович, Б.И. Психофармакологические препараты и нервная система / Б.И. Бенькович. - Ростов н/Д : Феникс, 2000. - 176 с.
 6. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - Москва: Медицина, 2001. - 327 с.
 7. Демографический ежегодник России, коэффициенты смертности населения в трудоспособном возрасте по отдельным причинам смерти (Электронный ресурс) // Демографический ежегодник России, 2018. - М., 2018. - Режим доступа:
http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography.
 8. Демографический ежегодник России, сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь-декабрь 2018 года // Демографический ежегодник России, 2018. - М., 2018. - Режим доступа:
www.gks.ru/free_doc/2018/demo/t3_3.xls.
 9. Жихарев, В.А. Прогнозирование послеоперационного делирия у пациентов пожилого возраста / В.А. Жихарев, В.А. Корячкин, А.С. Бушуев, И.Ю. Шолин // Медицина: теория и практика. - 2018. - Т. 3 № 4. - С. 53-58.

10. Камчатнов, П.Р. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями / П.Р. Камчатнов, И.А. Измайлов, М.А. Соколов // Нервные болезни. - 2018. - № 1. - С. 26-31.