

ПРОБЛЕМА СИНДРОМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЕ

Женило В.М.¹, Акименко Т.И.¹, Здирук С.В.¹, Сорочинский М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Непрерывное развитие всех отраслей здравоохранения идет параллельно с повышением требований к качеству оказания медицинской помощи. Одной из основных задач, которые приходится решать врачам анестезиологам-реаниматологам, является послеоперационная когнитивная дисфункция. Этиопатогенез синдрома послеоперационных когнитивных расстройств на настоящий день не определен. Также продолжают исследования, посвященные эпидемиологии, диагностике, профилактике и лечению синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции. Известно, что чаще данный синдром проявляется снижением памяти, внимания, трудностями сосредоточения, диагностируемыми путем нейропсихологического тестирования. В борьбе с послеоперационной когнитивной дисфункцией применяется множество разнообразных способов, включающих определение факторов риска в предоперационном периоде, интраоперационный мониторинг центральной нервной системы путем определения биспектрального индекса и церебральной оксиметрии, использование мультимодальной анестезии и малоинвазивных оперативных методик, а также нейропротекторную терапию. Данный обзор посвящен современным представлениям о методах диагностики и профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции, применяемых в клинической практике.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, диагностика когнитивных расстройств.

THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION SYNDROME IN ANESTHESIOLOGICAL AND SURGICAL SERVICES

Zhenilo V.M.¹, Akimenko T.I.¹, Zdiruk S.V.¹, Sorochinsky M.A.¹

¹FSBEU HO "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Continuous development of all sectors of health care goes in parallel with increasing requirements for the quality of medical care. One of the main tasks that the anesthetists-resuscitators have to deal with is postoperative cognitive dysfunction. The etiopathogenesis of the syndrome of postoperative cognitive disorders has not been determined to date. Studies on the epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction syndrome are also continuing. It is known that more often this syndrome is manifested by a decrease in memory, attention, difficulty of concentration, diagnosed by neuropsychological testing. In the fight against postoperative cognitive dysfunction, a variety of methods are used, including the determination of risk factors in the preoperative period, intraoperative monitoring of the central nervous system by determining the bispectral index and cerebral oximetry, the use of multimodal anesthesia and minimally invasive surgical techniques, and neuroprotective therapy. This review is devoted to modern data on the methods of diagnosis and prevention of postoperative cognitive dysfunction, used in clinical practice.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, diagnosis of cognitive disorders.

В условиях постоянной модернизации хирургической и анестезиологической служб появляются новые проблемы, с которыми сталкиваются специалисты. Многие вопросы требуют мультидисциплинарного подхода ввиду неоднородности этиологии, патогенеза и клинического течения. Техника проведения анестезии значительно усложнилась, что позволяет проводить гораздо более сложные оперативные вмешательства. В настоящее время во всем мире в год проводится около 250 млн операций [1]. В то же время неуклонно повышаются требования к качеству медицинской помощи. Анестезиологическое обеспечение включает несколько компонентов, в том числе управление жизненно важными функциями, что требует мониторинга высокого уровня. Защита центральной нервной

системы от повреждающих факторов и сохранение ее регулирующей функции – одни из важнейших и наиболее сложных аспектов работы врача анестезиолога-реаниматолога [2]. Тем не менее на современном этапе развития анестезиологии не существует определенных критериев оценки состояния центральной нервной системы в условиях общей анестезии. Проблема синдрома послеоперационных когнитивных расстройств как проявление повреждения центральной нервной системы в условиях общей анестезии является одной из наиболее актуальных в анестезиологии в последние десятилетия, так как отражается на социальном статусе пациентов и, соответственно, влияет на качество жизни, кроме того, 10% судебных исков в сфере медицины связаны с этим осложнением [3-5]. Большой интерес к ПОКД (послеоперационная когнитивная дисфункция) отражается в увеличении числа исследований: за 1990 год было менее 30 публикаций, а в 2013 имелось уже примерно 200 статей [6]. Известно, что развитие синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции приводит к увеличению продолжительности госпитализации, снижению удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи, снижает их трудоспособность [7]. Синдром послеоперационной когнитивной дисфункции является когнитивным расстройством, развивающимся в послеоперационном периоде и проявляющимся снижением памяти, концентрации внимания и другими нарушениями высшей нервной деятельности, подтвержденным данными нейропсихологического тестирования в виде снижения показателей не менее чем на 20% от дооперационного уровня [8]. По данным других авторов, снижение показателей когнитивного статуса на 10% в сравнении с исходными результатами указывает на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции [9].

В раннем послеоперационном периоде довольно часто можно наблюдать снижение когнитивного потенциала, что может быть обусловлено остаточным действием препаратов, используемых для анестезии, или послеоперационным болевым синдромом. Вариации когнитивных нарушений зависят от многих факторов, например возраста пациента, вида анестезии, объема оперативного вмешательства, исходного неврологического и соматического статуса пациента. Значительная доля исследований демонстрирует изменения центральной нервной системы в виде снижения памяти, реактивности, внимания. Принимая во внимание фармакодинамику и фармакокинетику анестетиков и наркотических анальгетиков, можно предположить, что указанные группы препаратов неблагоприятно воздействуют на познавательные функции.

Проводимые исследования неоднородны, поэтому эпидемиологические данные о частоте синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции разноречивы. Частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции достигает 30%, стойких когнитивных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов общехирургического

профиля составляет от 6 до 14%, по данным разных авторов [10]. Согласно результатам нашего исследования, была получена частота синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в диапазоне 11–23%, кроме того, была отмечена взаимосвязь с тревожно-депрессивными расстройствами до операции [11]. Исследования зарубежных авторов демонстрируют частоту данного осложнения у онкологических больных до 31–40% [12], что, вероятно, связано с большей настороженностью врачей в отношении этого осложнения и возможностями диагностических процедур. У женщин онкогинекологического профиля частота когнитивных расстройств после операции может достигать 60% в раннем послеоперационном периоде [13].

Диагностике когнитивных расстройств в настоящее время больше внимания уделяют неврологи, нежели анестезиологи. Но в условиях возрастающего внимания к проблеме синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции, особенно в ранний послеоперационный период, роль анестезиолога начинает выходить вперед. Стандартный осмотр врача-анестезиолога не всегда может обнаружить когнитивные нарушения, особенно легкой степени [14].

Во время беседы с пациентом необходимо выяснить данные, характеризующие его преморбидный фон (образование, работа, увлечения и общее соматическое состояние). Следует помнить, что зачастую родственники больного могут дать больше нужной информации [15]. Основной жалобой пациентов является ухудшение памяти, а также появление трудностей в выполнении своей профессиональной деятельности после операции [16].

Послеоперационную когнитивную дисфункцию следует дифференцировать с депрессивной псевдодеменцией, которая представляет собой когнитивные и/или поведенческие нарушения, вторичные по отношению к депрессии. В связи с этим мы считаем целесообразным и необходимым обследовать пациентов в предоперационном периоде в отношении наличия возможных депрессивных состояний. Косвенными признаками наличия у больного депрессии могут являться: чувство безысходности, суицидальная настроенность; трудности засыпания или ранние утренние пробуждения практически каждую ночь; хронические головные боли более 15 дней в месяц или постоянная тяжесть в голове, не позволяющая сосредоточиться; сильное беспричинное волнение, чаще в вечерние часы; беспокойство, раздражительность; ухудшение аппетита, снижение массы тела при отсутствии соматических причин. Преимуществами этой шкалы являются простота применения и интерпретации результатов, заполнение шкалы не занимает много времени и не вызывает затруднений у пациентов, что имеет важное значение в условиях подготовки к оперативному вмешательству, когда больному необходимо пройти

алгоритм предоперационного обследования. В отношении тревоги и депрессии данный опросник обладает высокой дискриминантной валидностью. Данные методики диагностики тревожных и депрессивных расстройств более трудоемкие, и применение их в периоде подготовки к операции должно иметь определенные показания и выполняться узконаправленными профильными специалистами. Нередкими проявлениями ПОКД, как и депрессивно-тревожных расстройств, являются нарушения сна, быстрая утомляемость при умственной нагрузке, замедление темпа мышления.

Краткая шкала психического статуса остается одним из наиболее часто используемых тестов, она включает 11 пунктов и позволяет оценить ориентировку пациента, восприятие информации путем повторения слов, концентрацию внимания с использованием серийного счета, память и речь (называние показанных предметов, повторение предложения, понимание команды, чтение, письмо и рисунок). После суммирования баллов оценивается когнитивный статус. Максимальное количество баллов - 30, что соответствует отсутствию когнитивных нарушений; 24–27 баллов интерпретируется как умеренные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция. Однако описанная шкала обладает низкой чувствительностью в отношении когнитивных расстройств лобной этиологии и когнитивных нарушений легкой степени у пожилых людей [17]. Тесты FAB представлены 6 пунктами, выявляющими: способность к концептуализации, беглость речи (словарный запас), динамический праксис (программирование), простую и сложную реакции выбора и хватательный рефлекс. Результирующее количество баллов от 16 до 18 указывает на нормально функционирующие лобные функции, 12-15 - соответствует умеренной лобной дисфункции, менее 12 баллов – выраженной лобной дисфункции [17].

Монреальская шкала оценки когнитивных функций предназначена для быстрой оценки дисфункции различных когнитивных сфер. С помощью данного теста можно оценить: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов в тесте – 30. Однако при проведении скрининговых нейропсихологических тестов нельзя исключить субъективный фактор и возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [18].

Кроме нейропсихологических тестов целесообразно использование клинических шкал: клиническая рейтинговая шкала деменции, общая шкала нарушений. Японские ученые разработали и активно используют в рутинной практике для диагностики ПОКД у пациентов пожилого возраста методику «Yamaguchi University Mental Disorder Scale» (YDS) [19]. Авторы, использовавшие расширенное нейропсихологическое тестирование, отмечают

высокий процент отказов от исследования и риск искусственного снижения показателей частоты синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции, что может повлиять на достоверность результатов исследования [20]. Это указывает на необходимость создания оптимального алгоритма периоперационного обследования пациентов, который позволит получить достоверные результаты и не повлияет на частоту отказов от участия в исследовании.

Такие инструментальные методы как компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, позволяют выявить органические изменения в структурах головного мозга. Так, израильские ученые показали эффективность МРТ с контрастированием для выявления нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, что сопровождается увеличением константы проницаемости, которое коррелирует с послеоперационной когнитивной дисфункцией. Также показано преобладание негативного влияния увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера по сравнению с микроэмболизацией [21]. Опровергают лидирующее значение в развитии ПОКД микроэмболизации китайские ученые, указывая на преобладание факторов интраоперационной гипоперфузии и послеоперационной гиперперфузии [22].

Одним из наиболее перспективных направлений в определении послеоперационных когнитивных нарушений является лабораторная диагностика. В нашей стране данное направление развито незначительно ввиду высокой стоимости, недостаточной изученности и, возможно, недооценки практической значимости. В других странах успешно определяют маркеры повреждения нервной системы, в том числе для диагностики синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции. Нейронспецифическая энолаза относится к внутриклеточным ферментам центральной нервной системы и повышается при постишемических поражениях головного мозга. Наиболее специфичен в отношении синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции этот показатель при кардиохирургических вмешательствах. Нейронспецифическая энолаза может повышаться и при других состояниях (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома), что требует их исключения [23].

Сывороточный протеин S-100 является специфическим кальций-связывающим белком астроцитарной глии, главным образом звездчатых и шванновских клеток. Семейство белков S-100 состоит из 18 тканеспецифичных мономеров, два из которых (альфа, бета) образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. Поэтому увеличение этих фракций белка в ликворе и плазме крови является индикатором повреждения центральной нервной системы вследствие функционального нарушения целостности мембраны и/или повышенной проницаемости

гематоэнцефалического барьера. Кроме того, при раннем определении S-100 β уровень показателя коррелирует со степенью повреждения мозга. Период полураспада этого белка составляет примерно 30 минут, поэтому длительно повышенный уровень указывает на непрерывное высвобождение S-100 β из поврежденной ткани. Таким образом, этот показатель информативен не только для диагностики, но и для прогноза заболевания. При субарахноидальном кровоизлиянии протеин увеличивается в ликворе, в плазме крови концентрация белка остается низкой. Значительное повышение протеина S-100 β в плазме крови регистрируется у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Медленное снижение этого показателя в послеоперационный период говорит о повреждении клеток головного мозга. Определение протеина S-100 β в сочетании с нейронспецифической энolahзой может успешно применяться для ранней диагностики повреждения клеток центральной нервной системы, когда еще возможно успешное лечение. Повышение протеина S-100 β обусловлено активацией микроглии и является ранним ответом ткани головного мозга на ишемию. Данный маркер успешно может применяться для прогнозирования восстановления после черепно-мозговых травм. Уровень S-100 β в первые 72 часа у доношенных новорожденных с асфиксией при родах является достоверным маркером прогноза развития и тяжести церебральных нарушений. Необходимо учитывать, что этот показатель увеличивается с возрастом, причем в большей степени - у мужчин. Также известна роль протеина S-100 β в регуляции обучения и запоминания. Многочисленные исследования показали практическую значимость определения концентрации сывороточного протеина S100 β в диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции, в том числе после кардиохирургических операций [24].

Менее изучены пути активации такого показателя, как нейротрофический фактор головного мозга. Низкая востребованность его в диагностике когнитивных функций связана со значительной функциональной активностью. Нейротрофический фактор головного мозга участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Он функционирует также как нейропротектор при ишемических поражениях. Дальнейшее изучение данного маркера является перспективным во многих областях медицины. Кроме вышеизложенного, ученые, представляющие различные страны, продемонстрировали эффективность в целях диагностики и профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции определение сывороточного белка β -амилоида в сочетании с церебральной оксигенацией; регуляторного микро-РНК, который является независимым прогностическим фактором ПОКД и его повышения связано с воспалением и канцерогенезом [25; 26].

Проблема, заинтересовавшая врачей в 1955 году, не теряет своей значимости и в настоящее время. Доля специалистов, уделяющих должное внимание определению

когнитивного статуса пациентов, госпитализированных для оперативного вмешательства, неуклонно возрастает. Настоящий обзор демонстрирует актуальность вопроса, современные возможности диагностики синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции, нерешенные задачи и перспективы направлений будущих исследований.

Список литературы

1. Berger M. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly // *Anesthesiol. Clin.* – 2015. - Sep; 33(3): 517–50.
2. Женило В.М., Слепушкин В.Д., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии / Рост. гос. мед. ун-т Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ростов н/Д: РостГМУ, 2015. - 147 с.
3. Исаев С.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С.В. Исаев, В.В. Лихванцев, В.В. Кичин // *Вестн. интенсив. терапии.* - 2004. - № 3. - С. 67–70.
4. Шнайдер Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция // *Невролог. журн.* - 2005. - Т. 10, № 4. - С. 37-43.
5. Biedler A., Juckenhofel S., Larsen R. et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the «International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction» (ISPOCD1) // *Anaesthesist.* - 1999. - Vol. 48, № 12. - P. 884-895.
6. Berger M., Nadler J.W., Browndyke J. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly // *Anesthesiol Clin.* – 2015. - Sep; 33 (3):517-50.
7. Abildstrom H., Rasmussen L.S., Rentowl P. et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2000. - Nov; 44 (10):1246-51.
8. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. The assessment of postoperative cognitive function.; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2001. - Mar; 45 (3):275-89.
9. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac Surgery // *Anesthesiology.* - 2008. - Vol. 108. - P. 18–30.

10. Федосеев А.В., Бударев В.Н. Влияние операционной травмы на частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2009. - № 2. - С. 119-123.
11. Дударев И.В., Женило В.М., Здирук С.В. и др. Алгоритм предоперационного обследования с целью снижения риска синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции // Информационные технологии в медицине и фармакологии: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Ростов н/Д: Инновационный центр развития образования и науки, 2016. – С. 19–24.
12. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac Surgery // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 18-30.
13. Лесной И.И., Белка К.Ю., Климчук Л.В. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у женщин среднего возраста: инцидентность и методы профилактики // МНС. - 2013. - № 6 (53). - С. 124-128.
14. Use of the Montreal Cognitive Assessment test to investigate the prevalence of mild cognitive impairment in the elderly elective surgical population / N.A. Smith, Y.Y. Yeow // Anaesth Intensive Care. – 2016. - Sep; 44 (5):581-6.
15. Kipps C.M., Hodges J.R. Cognitive assessment for clinicians // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2005. - Vol. 76. – P. 22-30.
16. BioMed Research International Volume 2016, Effect of Ulinastatin in the Treatment of Postoperative Cognitive Dysfunction: Review of Current Literature. Zheng-tao Lv, Jun-ming Huang, Jin-ming Zhang, Jia-ming Zhang, Jin-feng Guo, and An-min Chen.
17. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // Consilium medicum. – 2011. - 13 (2): 82–90.
18. Hayashi H., Maeda Y., Morichika H. et al. Surgical stress and transient postoperative psychiatric disturbances in aged patients studied using the Yamaguchi University Mental Disorder Scale // Surg. Today. – 1996. – Vol. 26, № 6. – P. 413-814.
19. Yu P., Wang H., Mu L. et al. Effect of general anesthesia on serum β -amyloid protein and regional cerebral oxygen saturation of elderly patients after subtotal gastrectomy // Exp. Ther. Med. – 2016. - Dec; 12 (6): 3561-3566.
20. Wu C., Wang R., Li X., Chen J. Preoperative Serum MicroRNA-155 Expression Independently Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction After Laparoscopic Surgery for Colon Cancer // Med Sci Monit. – 2016. - Nov. 22; 22: 4503-4508.
21. Abrahamov D., Levran O., Naparstek S. et al. Blood-Brain Barrier Disruption After Cardiopulmonary Bypass: Diagnosis and Correlation to Cognition // Ann Thorac Surg. - 2017. - P. 161-169.

22. Zhang H.P., Ma X.D., Chen L.F. et al. Cognitive Function After Carotid Endarterectomy: Early Decline and Later Recovery // Turk Neurosurg. - 2016; 26 (6): 833-839.
23. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 2.
24. He X., Wen L.J., Cui C. et al. The significance of S100 β protein on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent single valve replacement surgery under general anesthesia // Eur Rev Med Pharmacol Sci. - 2017; 21 (9): 2192-2198.
25. Yu P., Wang H., Mu L. et al. Effect of general anesthesia on serum β -amyloid protein and regional cerebral oxygen saturation of elderly patients after subtotal gastrectomy // Exp. Ther. Med. – 2016. - Dec; 12 (6): 3561-3566.
26. Wu C., Wang R., Li X., Chen J. Preoperative Serum MicroRNA-155 Expression Independently Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction After Laparoscopic Surgery for Colon Cancer // Med. Sci. Monit. – 2016. - Nov 22; 22: 4503-4508.