

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Акименко Татьяна Игоревна**

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ  
НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ**

14.01.20 — Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Юрий Станиславович Александрович

Санкт-Петербург — 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (обзор литературы).....	13
1.1 Послеоперационные когнитивные нарушения как мультифакторная проблема в анестезиологической и хирургической практике .....	13
1.2 Патогенетические механизмы послеоперационных нейрокогнитивных расстройств .....	16
1.3 Анестезиологическое обеспечение гинекологических операций .....	18
1.4 Особенности течения послеоперационного периода после ампутации матки.....	22
1.5 Диагностика когнитивных расстройств.....	25
1.6 Профилактика и коррекция когнитивных нарушений .....	30
1.7 Заключение .....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	36
2.1 Методика анкетирования врачей анестезиологов-реаниматологов.....	36
2.2 Характеристика исследуемых групп и оценка факторов риска .....	37
2.3 Методы обследования пациенток в периоперационном периоде .....	41
2.4 Анестезиологическое обеспечение пациенток исследуемых групп .....	42
2.5 Статистическая обработка результатов исследования.....	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
3.1 Осведомленность врачей анестезиологов-реаниматологов о проблеме послеоперационных когнитивных расстройств .....	46
3.2 Анализ периоперационных факторов риска нарушений когнитивной сферы в раннем послеоперационном периоде .....	54

3.3 Частота и распределение когнитивных расстройств у пациенток исследуемых групп.....	67
3.4 Влияние вида анестезии на течение послеоперационного периода у пациенток гинекологического профиля.....	72
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ .....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94
Приложение А. Краткая шкала оценки психического статуса .....	117
Приложение Б. Батарея лобной дисфункции.....	118
Приложение В. Монреальская шкала оценки когнитивных функций .....	120
Приложение Г. Госпитальная шкала тревоги и депрессии .....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Тенденция повышения требований к качеству оказания медицинской помощи является одной из наиболее актуальных в здравоохранении. Вместе с тем активное развитие хирургии и анестезиологии-реаниматологии, а также совершенствование методов диагностики влекут за собой необходимость решения новых задач, в том числе предотвращение осложнений, нежелательных событий и инцидентов в периоперационном периоде. Одной из наиболее обсуждаемых проблем в современной анестезиологии является когнитивная дисфункция, связанная с оперативным вмешательством и анестезией. Когнитивные нарушения после операции являются распространенным и нежелательным явлением, а интерес к ним сопровождается увеличением числа научных трудов, опубликованных за последнее время [51, 74, 151].

Многочисленными исследованиями доказано, что развитие нейрокогнитивных нарушений различной степени тяжести сопровождается увеличением продолжительности госпитализации, снижением удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи, снижением их трудоспособности, а у пожилых людей увеличивает показатели летальности, что представляет собой важную медико-социальную и фармакоэкономическую проблему. Особую актуальность проблема когнитивного дефицита после операции имеет у пациентов молодого и среднего возраста, занимающихся повседневным интеллектуальным трудом по роду профессиональной деятельности. Развитие тяжелых форм нейрокогнитивного дефицита у таких пациентов может потребовать смены профессии, изменения обычного уклада жизни и в результате привести к тяжелым психоэмоциональным расстройствам [88, 129, 188].

Ряд работ продемонстрировали влияние на развитие и особенности течения когнитивных дисфункций такого фактора как вид анестезии и используемых в

процессе анестезиологического обеспечения препаратов [18, 163, 165]. При этом результаты многочисленных исследований влияния анестезии на когнитивный статус пациентов не всегда сопоставимы в связи с отсутствием единых протоколов и стандартизированной стратегии диагностики и лечения когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у пациентов разного возраста и профиля патологии [37, 88, 123]. На сегодня известно, что у большинства пациентов имеет место сочетание факторов риска развития нейрокогнитивного расстройства (НКР), что, в свою очередь требует соответствующей осведомленности врачей различных специальностей и обосновывает актуальность настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Ежегодно в России проводится около миллиона гинекологических операций. Так, согласно эпидемиологическим исследованиям, частота миомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет 20-40%, а по некоторым данным, в частности, полученным в ходе аутопсий, достигает 80% [21]. До 60,5% миом требуют оперативного лечения, из них 40,4% пациенток выполняются гистерэктомии [103]. Оперативное вмешательство по поводу миомы матки по распространенности находится на втором месте. Известно, что гистерэктомии негативно влияют на психоэмоциональное состояние женщин, которое зачастую ухудшается ещё до оперативного вмешательства. Заболевание миомой матки часто сопровождается нарушением настроения, обусловленным наличием хронической тазовой боли и тяжелым течением предменструального синдрома. Дефицит гормонов яичников после гистерэктомии также оказывает негативное воздействие на психические функции и настроение, что не может не влиять на когнитивный статус вообще и после операции в частности.

Следует отметить, что по данным разных авторов частота когнитивных расстройств после гинекологических операций различной травматичности колеблется от 15% до 60% [18, 36], что свидетельствует о чрезвычайной актуальности поиска путей профилактики нарушений когнитивной сферы у этой

категории пациентов [18, 36]. В настоящее время описаны изменения показателей зрительно-моторной скорости, утомляемости и умственной работоспособности, функций краткосрочной и долговременной памяти, а также внимания. Вместе с тем, изучение данной проблемы у женщин среднего возраста после гистерэктомий представлено единичными исследованиями с использованием разных диагностических протоколов и методов профилактики, а также без учета возможных предоперационных и интраоперационных факторов риска [8, 18, 36]. Эффективность медикаментозной профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) с использованием препаратов, обладающих нейропротекторными и нейротрофическими эффектами, продолжает обсуждаться [15, 26, 37]. Исследования влияния различных методов анестезии и препаратов, используемых для анестезиологического обеспечения многочисленны [134, 188], но до настоящего времени не существует единого консенсуса, позволяющего рекомендовать те или иные методики и схемы анестезии.

Вышеизложенные аргументы диктуют необходимость дальнейшего изучения влияния методов анестезиологического обеспечения на вероятность возникновения когнитивных расстройств в послеоперационном периоде.

### **Цель исследования**

Снижение частоты синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции путем индивидуализации анестезиологического обеспечения у пациенток гинекологического профиля.

### **Задачи исследования**

1. Установить уровень осведомленности врачей анестезиологов-реаниматологов о проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции.
2. Определить факторы риска когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля.
3. Определить частоту ранней послеоперационной когнитивной

дисфункции после гистерэктомии.

4. Оценить влияние вида анестезии на течение раннего послеоперационного периода после ампутации матки.

5. Предложить индивидуальную анестезиологическую тактику, способствующую снижению частоты нарушений когнитивной сферы в раннем послеоперационном периоде.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые выполнен анализ, выявивший низкий уровень осведомлённости врачей анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации о проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции.

В работе впервые в отечественной практике изучены частота когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде в зависимости от метода анестезии и наличия факторов риска у пациенток среднего возраста гинекологического профиля, а также влияние седации дексмедетомидином при использовании нейроаксиальных блокад и дополнительного внутривенного введения дексмедетомидина при ингаляционной анестезии на когнитивную сферу и продолжительность стационарного лечения после ампутации матки.

Определены факторы риска (клинически значимая тревога и депрессия, хронический болевой синдром до операции, общая анестезия, длительность операции более 95 минут, выраженный болевой синдром интенсивностью более 6 баллов в первые 8 часов после операции) когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде у пациенток среднего возраста гинекологического профиля.

Впервые показано, что при использовании нейроаксиальных блокад седация дексмедетомидином способствует снижению риска развития когнитивных нарушений по сравнению с пропофолом.

Доказано, что использование регионарных методик анестезии позволяет сократить сроки стационарного лечения после ампутации матки. Выявлено, что

пациенткам, оперированным в условиях ингаляционной анестезии севофлураном с внутривенным введением фентанила и спинальной анестезии с седацией пропофолом чаще требовалось обезболивание опиоидами в раннем послеоперационном периоде.

Разработана и внедрена эффективная и безопасная методика анестезиологического обеспечения, позволяющая снизить риск когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде у пациенток среднего возраста после ампутации матки при невозможности выполнения спинальной анестезии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты, полученные в процессе исследования, могут послужить основой для теоретического обоснования выбора анестезиологической тактики при операции в объеме ампутации матки по поводу миомы у женщин среднего возраста. Полученные данные о влиянии анестезиологического обеспечения на течение раннего послеоперационного периода у пациенток гинекологического профиля позволяют уточнить рекомендации по выбору методики анестезии. Обоснована необходимость определения факторов риска развития когнитивных нарушений после операции, в частности, выявление перед операцией клинически значимой тревоги, депрессии, а также длительного болевого синдрома, связанного с основным заболеванием.

Показано преимущество спинальной анестезии с седацией дексмедетомидином в виде меньшей частоты ранней послеоперационной когнитивной дисфункции. Кроме того, предложен метод анестезиологического обеспечения в виде ингаляционной анестезии севофлураном с продленным внутривенным введением фентанила и дексмедетомидина при наличии противопоказаний к регионарным методам анестезии. Применение разработанной методики анестезиологического обеспечения у пациенток с предоперационными факторами риска развития послеоперационных нейрокогнитивных нарушений, госпитализированных для операции в объеме ампутации матки лапаротомным

доступом, позволит снизить вероятность развития дисфункции когнитивной сферы, сократить сроки стационарного лечения, а также ускорит процессы реабилитации.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой рандомизированное проспективное двойное слепое исследование. Дизайн исследования соответствует принципам «Надлежащей клинической практики» и требованиям, составляющим основу доказательной медицины. Принципы методологии реализованы путем применения методов научного познания с соблюдением правил доказательной медицины.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом университете (протокол № 1/10 от 30 января 2020 года), локальным независимым этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 16 февраля 2017 года).

В процессе исследования использовались клинико-лабораторные методы обследования, тесты для оценки когнитивных функций, диагностики тревоги и депрессии, шкала для определения выраженности послеоперационной боли, анкета для проведения опроса врачей анестезиологов-реаниматологов. С целью анализа результатов применялись статистические методы исследования.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Низкий уровень осведомленности о проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции, особенностях ее диагностики и профилактики не позволяют врачу анестезиологу-реаниматологу адекватно оценить риски ее возникновения и выбрать оптимальную методику анестезии, позволяющую минимизировать когнитивные нарушения в конкретной клинической ситуации.

2. Хронический болевой синдром, клинически значимая тревога и депрессия перед операцией, общая анестезия и длительность оперативного

вмешательства 95 минут и более, выраженная боль более 6 баллов в первые 8 часов после операции являются факторами риска развития когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля.

3. Спинальная анестезия с седацией дексмедетомидином снижает вероятность развития когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде у женщин среднего возраста с наличием факторов риска в анамнезе после ампутации матки.

4. При наличии противопоказаний к выполнению спинальной анестезии альтернативной методикой, позволяющей снизить частоту когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде у женщин среднего возраста после ампутации матки, является анестезия севофлураном с продленной внутривенной инфузией фентанила и дексмедетомидина.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором выполнены поиск и анализ источников литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования. Автор участвовала в проведении анестезиологических консультаций перед операциями, анестезиологического обеспечения, а также в обследовании пациенток в послеоперационном периоде. Выполнена статистическая обработка результатов, анализ полученных данных с последующим формулированием основных положений и выводов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов диссертации определяется анализом источников литературы по изучаемой проблеме, соответствующим количеством клинических наблюдений, репрезентативностью выборки и статистическим анализом изученных параметров, а также использованием современных методов обследования и статистического анализа результатов исследования.

Материалы диссертации доложены на 2-й и 3-й итоговой научной сессии молодых ученых Ростовского государственного медицинского университета

(Ростов-на-Дону, 2015, 2016), III конференции междисциплинарного научного хирургического общества Фаст Трак с международным участием (Москва, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Аnestезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии» (Владикавказ, 2017), Межрегиональной научно-практической онлайн конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Белгород, 2021), 146-м Форуме Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (Иркутск, 2021), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В.И. Гордеева, кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лечебном процессе отделений анестезиологии и реаниматологии № 1 и № 7 Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи» г. Ростов-на-Дону, гинекологии, детской анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, из них 5 в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований.

На основании результатов исследования получен патент Российской

Федерации № 2645938 «Способ ранней диагностики синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции у женщин послеэкстирпации матки» от 02.05.2017.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристик пациенток, методов исследования и используемого в группах анестезиологического обеспечения, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, приложений, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 49 наименований отечественных и 143 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 9 таблицами.

Автор выражает искреннюю признательность и благодарность заслуженному врачу РФ, д.м.н., профессору Владимиру Михайловичу Женило и коллективу кафедры анестезиологии и реаниматологии Ростовского государственного медицинского университета за помощь на начальных стадиях выполнения исследования, ценные замечания и поддержку в процессе работы.

# Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(обзор литературы)

## 1.1 Послеоперационные когнитивные нарушения как мультифакторная проблема в анестезиологической и хирургической практике

Активное развитие анестезиологии и хирургии привели к значительному повышению безопасности пациентов в периоперационном периоде, что обусловлено получением новых знаний в области медицины, развитием диагностических возможностей и внедрением современного оборудования. По-прежнему особое место занимают неврологические осложнения различной степени тяжести и продолжительности, которые часто встречаются при отсутствии серьезных повреждений других органов и систем [108]. Одними из наиболее обсуждаемых неблагоприятных событий после операции являются послеоперационные нейрокогнитивные нарушения, в том числе и ПОКД. ПОКД считается основной клинической проблемой без четких патофизиологических механизмов и эффективной терапии [106, 130, 137]. Вопросы дефиниций послеоперационных нарушений когнитивных функций продолжают обсуждаться, и в настоящее время рекомендуется использовать термин «послеоперационное нейрокогнитивное расстройство» для когнитивного снижения сохраняющегося с 30 дня послеоперационного периода и в течение года после операции. Когнитивные нарушения в раннем послеоперационном периоде, прежде называвшиеся ранней послеоперационной когнитивной дисфункцией, предлагается классифицировать как, замедленное нейрокогнитивное восстановление [164].

В связи с неоднородностью проводимых исследований эпидемиологические данные о частоте синдрома ПОКД разноречивы. Частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции достигает 50%, стойких когнитивных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов общехирургического профиля составляет от 6 до 14 % [45, 46]. Исследования

зарубежных авторов демонстрируют частоту данного синдрома у неонкологических больных до 31 - 40%, что, вероятно, связано с большей настороженностью врачей в отношении этого осложнения и возможностями диагностических процедур. Одно из крупнейших многоцентровых исследований продемонстрировало частоту ПОКД у общехирургических пациентов 25,8% в течение недели после операции, и у 40% этих пациентов (или у 9,9% от общей группы) сохранялась когнитивная дисфункция через три месяца после операции [133, 190].

Исследование ISPOCD 2 (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, 2000) показало частоту ранней послеоперационной когнитивной дисфункции после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у больных среднего возраста (40-60 лет) 19,2%, а стойкой – 6,2%. В течение 1-2 лет когнитивные нарушения сохранялись у 10,4% больных, в более позднем периоде – у 1-2%. Несмотря на усилия врачей различных специальностей, частота послеоперационной когнитивной дисфункции остается высокой, что особенно обращает на себя внимание в кардиохирургической практике, где регистрируется максимальная встречаемость послеоперационных когнитивных нарушений, составляя в среднем 33-83%. [73].

В 1955 году P.D. Bedford проанализировал динамику когнитивных функций у пожилых пациентов после операций в условиях общей анестезии и опубликовал результаты, где описал значимое влияние возраста [60]. В настоящее время данные многочисленных исследований подтверждают, что пожилой возраст является одним из самых важных факторов риска ПОКД [26, 77]. Фактор возраста приобретает особое значение, учитывая то, что не является модифицируемым, а также то, что согласно прогнозам к 2050 году население старше 65 лет в мире достигнет 1,6 млрд. человек. Кроме того, выявлена тенденция увеличения числа операций у пациентов пожилого возраста [89, 131]. Существует мнение, что более высокая частота ПОКД у пациентов пожилого и старческого возраста связана с неадекватным ответом на хирургический стресс на фоне хронических возрастных изменений (нарушение гомеостаза иммунной и эндокринной систем, в частности,

снижение половых гормонов, более высокий уровень кортизола, дефицит витамина Д, саркопения) [131].

Четких представлений об этиопатогенезе ПОКД в настоящее время не существует, что ограничивает возможности профилактических и лечебных мероприятий. Как правило, ПОКД встречается при наличии мультифакторного преморбидного фона. Помимо возраста, большое значение имеет низкий образовательный уровень, что связывают с меньшими резервами нейропластичности [141, 157, 166].

Продолжает обсуждаться роль гендерного признака. В отношении этого фактора мнения ведущих исследователей расходятся, одни обнаружили влияние половой принадлежности на частоту ПОКД, другие не выявили такой взаимосвязи [133, 138, 175].

Обнаружена связь ПОКД и сахарного диабета (СД). В ходе этого же исследования авторы доказали отсутствие влияния гипертонической болезни (ГБ) и ожирения на частоту когнитивных расстройств после операций [86]. Другие же исследователи показали взаимосвязь у неоперированных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением повышения уровня лептина и когнитивных нарушений, что позволяет считать ожирение фактором риска расстройств когнитивной сферы [7]. Ожирение сопровождается хроническим повышением уровня лептина, что приводит к лептинорезистентности и гормональной дисрегуляции [129].

Исследования по определению факторов риска у пациентов различного профиля и возраста продолжаются. Однако на сегодня известно, что, как правило, у большинства пациентов обнаруживается наличие нескольких предоперационных факторов риска, часто сочетающихся с интраоперационными, что требует соответствующей осведомленности врачей различных специальностей.

## 1.2 Патогенетические механизмы послеоперационных нейрокогнитивных расстройств

Исследования по изучению патогенеза, выявлению предикторов когнитивных расстройств после операции продолжаются, так как понимание патофизиологических механизмов позволит разработать эффективные меры профилактики и лечения. Существуют следующие представления о механизмах развития ПОКД: нейровоспаление, нарушения медиаторного баланса холинергической системы, микроэмболизация, нейротоксичность анестетиков, снижение перфузии и оксигенации головного мозга [1, 37, 71, 117, 183]. Нельзя не упомянуть о нарушении ауторегуляции церебрального кровотока в условиях анестезии. Австралийскими исследователями продемонстрирована взаимосвязь между нарушением ауторегуляции кровотока мозжечка, диагностированной при помощи инфракрасной спектроскопии, и делирия в раннем послеоперационном периоде [74].

Известны следующие неблагоприятные эффекты общей анестезии (ОА): нарушения обновления везикул в пресинаптических образованиях, внутриклеточного гомеостаза кальция и генной транскрипции в клетках [42, 134].

В литературе имеются работы, демонстрирующие взаимосвязь между глубиной анестезии и когнитивными нарушениями, но также существуют исследования, опровергающие эту взаимосвязь, что ставит под сомнение преобладающее влияние собственно анестезии [9, 131, 176, 182]. Доказано неблагоприятное влияние на когнитивные функции интранаркозного сочетания гипероксии и гипокапнии [11]. Между тем известно, что и, непосредственно, операционный стресс, провоцирующий нейровоспаление, как проявление хирургического вмешательства, играет немаловажную роль. В настоящее время существуют данные о том, что операционный стресс активирует антиоцидантную систему с последующим перевозбуждением и истощением энергетических запасов клеток центральной нервной системы (ЦНС) [48, 116]. Эта, своего рода, защитная физиологическая реакция иммунной системы на

травму, сигнализирует органам ЦНС через регулируемый каскад клеточных и молекулярных субъектов [168]. Опиоиды, защищающие организм от операционной агрессии, тем не менее, способны инициировать продукцию воспалительных цитокинов. В большей степени такие реакции вызывает фентанил по сравнению с недоступным пока в России ремифентанилом [167]. Известна эффективность ингибиторов протеаз, способных подавлять воспалительный процесс [189]. Работы, демонстрирующие влияние операционного стресса на когнитивные функции, довольно многочисленны [43, 66, 106].

Медиаторы холинергической системы обеспечивают передачу возбуждения в холинергическом синапсе. Ацетилхолин является одним из основных веществ, изменения концентрации которого, могут повлиять на когнитивные функции человека, что особенно показательно на примере болезни Альцгеймера. Кроме того, известна взаимосвязь холинергических процессов в ЦНС с регуляцией эмоционального поведения. А также чрезмерная активность адренергической системы способна влиять на эмоции, приводя к нарушению функции селективного внимания и состоянию тревоги. Таким образом, даже кратковременный медиаторный дисбаланс может сопровождаться клиническими проявлениями когнитивных нарушений [70].

В настоящее время известно, что микроэмболизация сопровождает не только кардиохирургические операции с искусственным кровообращением, но и любые другие оперативные вмешательства. Микроэмболы могут быть представлены мельчайшими пузырьками воздуха, частицами атероматозного или жирового происхождения, микроскопическими агрегатами клеток. Длительная микроэмболизация имеет накопительный эффект с высоким риском развития энцефалопатии и деменции в отдаленном послеоперационном периоде, что согласуется с мнением о влиянии длительности операции на когнитивные функции [14].

В последнее время опубликованы работы, описывающие роль генетической дисрегуляции, что может позволить определить молекулярные биомаркеры ПОКД в будущем [135]. В.Е. Tardiff и M.F Newman et al. (1997) обнаружили взаимосвязь

аллеля аполипопротеина Е-ε4 с когнитивной дисфункцией после кардиохирургических операций. Аполипопротеин Е плазмы крови является компонентом хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, одним из важнейших белков, участвующих в обмене липидов крови, а также холестерина в различных органах, в том числе в головном мозге. Кроме того, известно, что изоформа аполипопротеина Е4 является важным генетическим фактором риска болезни Альцгеймера.

Таким образом, можно считать, что изучение патофизиологических и патогенетических основ синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции находится в начале пути, и в дальнейшем будут появляться новые данные о механизмах развития когнитивных расстройств и способах их коррекции.

### **1.3 Анестезиологическое обеспечение гинекологических операций**

Особенностями пациенток гинекологического профиля являются не только гендерная принадлежность, но и специфика операций по поводу миомы матки, которые по своей сути являются калечащими [38]. Внушительная частота таких операций как тотальная и субтотальная гистерэктомия, а также относительно молодой возраст пациенток, определяют необходимость решения проблемы возможных осложнений в послеоперационном периоде, одной из которых является послеоперационная когнитивная дисфункция. Лапароскопические и робот-ассистированные методики имеют довольно много преимуществ, тем не менее, лапаротомный доступ продолжает активно использоваться при наличии миомы матки больших размеров или нескольких миоматозных узлов, что встречается в подавляющем большинстве случаев [69, 105].

Лапаротомия по Пфеннештилю широко используется при гинекологических и акушерских операциях, характеризуется незначительными эстетическими дефектами, а также редким развитием послеоперационных грыж. Хирургический доступ по Пфенненштилю подразумевает поперечный разрез на 3-4 см выше соединения лобковых костей длиной примерно 10-12 см. Первоначально

надлобковый оперативный доступ был предложен О.Е. Kustner и О. Raping в 1896 году, однако, широкого применения он не нашел. Активно использовать способ стали после усовершенствования методики немецким гинекологом Н.Ј. Pfannenstiel в 1900 году.

Нейроаксиальные методы анестезии при операциях на органах брюшной полости являются приоритетными [25]. Особенностями обезболивания при полостных операциях гинекологического профиля является высокий уровень моторно-сенсорного блока ( $T_6 - S_2$ ) [13]. Применение нейроаксиальных методов обезболивания позволяет снизить частоту таких осложнений, как пневмонии, тромбоэмбические осложнения, депрессия дыхания, а также на 30% снизить риск летальности [124]. Кроме того, регионарная анестезия (РА) является более рентабельной в отношении затрат медицинского учреждения [79].

Из регионарных методик анестезии при выполнении операции ампутации матки активное применение нашла спинальная анестезия (СА). Процедуру пункции субарахноидального пространства одними из первых описали Генрих Иренеус Квинке и Уолтер Уинтер. Основоположником спинальной анестезии принято считать Августа Бира, выполнившего в 1898 году анестезию с использованием раствора кокаина при операции на голеностопном суставе по поводу туберкулезного поражения. Несмотря на то, что метод быстро завоевал внимание врачей хирургических специальностей, по мнению автора, требовалось изучение актуального и в настоящее время осложнения – постпункционной головной боли. Причем известно, что А. Бир и его ученик А. Гильдербрандт испытывали методику на себе.

К абсолютным противопоказаниям к выполнению СА относятся: отказ пациента, коагулопатия, клинически значимая гиповолемия, выраженные признаки ваготонии, АВ-блокада, синдром слабости синусового узла, инфекции кожи в предполагаемом месте пункции, сепсис, менингит, обострение герпетической инфекции, внутричерепная гипертензия, известная аллергия на местные анестетики. Относительные противопоказания включают: психоэмоциональную лабильность или низкий уровень интеллекта, аортальный

стеноз, тяжелую хроническую сердечную недостаточность, высокую вероятность расширения объема и увеличения времени оперативного вмешательства, периферическую нейропатию, демиелинизирующие заболевания ЦНС, психические заболевания, выраженную деформацию позвоночника, перенесенные ранее травмы позвоночника.

Одним из факторов, влияющих на распространение анестетика в интракальном пространстве, является баричность используемого раствора. Баричность представляет собой отношение плотности анестетика к плотности спинномозговой жидкости при данной температуре. Так, известно, что плотность ликвора варьирует от 1.004 до 1.009, что позволяет отнести тот или иной анестетик к группе гипо-, изо- или гипербарических растворов. Следует помнить, что при использовании гипобарических растворов существует риск высокого распространения спинального блока.

Также важными факторами, определяющими зону анестезии, являются положение пациента, скорость введения и доза местного анестетика, внутрибрюшное давление, возраст, уровень пункции и анатомические особенности. Возникающие при быстром введении препарата турбулентные потоки способствуют более широкому распространению анестетика. В свою очередь медленное введение не сопровождается турбулентцией и приводит к более низкому уровню спинального блока. Беременность, асцит, ожирение ограничивают отток крови по нижней полой вене, что ведет к полнокровию и выбуханию в просвет позвоночного канала позвоночных вен. Это сопровождается уменьшением объема спинномозговой жидкости и требует снижения дозы местного анестетика. Объем эпидурального и субарахноидального пространств также уменьшается с возрастом.

Известно, что регионарная анестезия в сочетании с седацией имеют преимущества перед общей анестезией, в том числе и в отношении послеоперационного обезболивания [131]. В отечественной практике седация чаще обеспечивается пропофолом. Однако в последнее время стал использоваться относительно новый высокоселективный альфа-адреномиметик дексмедетомидин,

рекомендованный ранее для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии, учитывая дополнения к инструкции препарата. Дексмедетомидин является агонистом альфа-2-адренорецепторов и обладает многочисленными благоприятными эффектами, которые особенно привлекают врачей анестезиологов-реаниматологов [78]. Помимо седативного действия, дексмедетомидин способен вызывать анксиолизис, умеренную аналгезию, а также он потенцирует действие аналгетиков и анестетиков других групп. На сегодня накоплен значительный опыт использования этого препарата, что позволяет рекомендовать его применение в практике интенсивной терапии и анестезиологии. Из неблагоприятных эффектов авторы отмечают риск брадикардии и тенденцию к гипотонии [56, 85, 121].

Несмотря на положительные качества регионарных методик анестезии, есть важные обстоятельства, ограничивающие их применение: непредсказуемость распространения спинального блока, определенный временной интервал действия анестезии, потребность в больших дозах местных анестетиков и др. Достойной альтернативой регионарным методам обезболивания является ингаляционная анестезия (ИА). В большинстве промышленно развитых стран доля ИА превалирует. Несмотря на использование ингаляционных анестетиков последних поколений, публикуются работы, показывающие преимущество современных внутривенных анестетиков в отношении защиты когнитивных функций [93, 113, 165].

Известно, что общая анестезия севофлураном ассоциирована с повышенной частотой ПОКД [183]. Севофлуран способен ингибировать нейротрофический фактор головного мозга [137]. Хотя в литературе встречаются исследования с противоположными результатами. Так, например, Y. Konishi и соавт. не обнаружили статистически значимой разницы в частоте ПОКД у пациентов пожилого возраста, получавших пропофол или севофлуран несмотря на то, что среднее значение BIS-монитора (BIS - Bispectral index) было ниже в группе севофлурана [75, 150]. Также было показано, что проведение общей анестезии севофлураном способно улучшить оксигенацию головного мозга и снизить риск

ПОКД [10].

Севофлуран относится к галогенсодержащим ингаляционным анестетикам третьего поколения и имеет хорошие фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Управляемость анестезией, минимальное возбуждение и раздражение дыхательных путей во время индукции, отсутствие значительного кардиодепрессивного действия обуславливает широкое применение препарата. Многочисленные исследования влияния севофлурана на когнитивные функции показывают довольно противоречивые результаты. Описаны как нейропротективное действие, так и нейроповреждающие эффекты путем инициации нейровоспаления [98, 109, 140, 169].

Липофильный внутривенный анестетик пропофол легко проникает через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает быстрое наступление его эффектов, а также отличную управляемость, позволяющую при необходимости изменять степень глубины седации. Влияние пропофола на когнитивную сферу также продолжает обсуждаться, выявляются как достоинства препарата, так и его недостатки [162, 163, 173, 181, 185].

Таким образом, несмотря на широкий спектр средств для анестезиологического обеспечения, нерешенными остаются вопросы взаимосвязи анестезии и послеоперационного обезболивания с ПОКД, а также ранней активации больных, особо актуальные в оперативной гинекологии. Учитывая, что когнитивные расстройства в раннем послеоперационном периоде могут задерживать раннюю активацию и негативно отражаться на общем состоянии пациенток, совершенствование методов анестезиологического обеспечения гинекологических операций является важным и востребованным направлением.

#### **1.4 Особенности течения послеоперационного периода**

##### **после ампутации матки**

Травматичные операции гинекологического профиля в 30–75 % случаев сопровождаются выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде

[29], который включает ноцицептивный (висцеральный и соматический) и нейропатический компоненты, а также часто приводит к хронизации боли в отдаленном послеоперационном периоде. Висцеральная боль возникает в результате активации ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины при натяжении на этапе выделения матки и преобладает в первые двое суток.

Соматическая боль возникает вследствие стимуляции нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, фасции и мышцы [32, 119, 187]. Соматическая боль проявляется на 3 – 4 сутки, что связано с более быстрым заживлением брюшины в сравнении с кожей и мягкими тканями [97]. Нейропатическая боль обусловлена повреждением нервов в области разреза [65, 142].

Боль может провоцировать нежелательные реакции в организме, приводя к микроциркуляторным нарушениям и развитию вторичных иммунодепрессивных состояний [27]. Результативное управление послеоперационной болью, которая является ключевым компонентом в успешном хирургическом лечении, позволяет снизить риск когнитивных расстройств [118].

В настоящее время для облегчения послеоперационной боли в гинекологии и акушерстве активно внедряется и показывает довольно хорошие результаты блокада поперечного пространства живота. Следует отметить, что данный вид блокады эффективен и позволяет уменьшить дозы опиоидов при абдоминальном доступе, и менее эффективен при лапароскопии [4, 6, 188].

Известно, что операция ампутации матки сопровождается высоким риском тромбоэмбологических осложнений в послеоперационном периоде. В связи с чем, всем пациенткам, участвовавшим в нашем исследовании, проводили стратификацию риска и профилактику тромбоэмбологических осложнений.

Постгистерэктомический синдром, включающий тревожно-депрессивное состояние на фоне угнетения функции яичников, существенно влияет на риск развития ПОКД, повышая его. Изменения кровоснабжения яичников после ампутации матки приводят к гипоэстрогению на фоне дегенеративных и

атрофических процессов. Выраженность этих изменений зависит от преобладающего типа кровоснабжения, определяемого анатомическими особенностями. У 53%, а по некоторым данным до 85%, пациенток отмечаются выраженные психо – эмоциональные нарушения [24]. Основными жалобами женщин являются: нарушения сна, ухудшение памяти, раздражительность, плаксивость, общая слабость, потливость, ощущение жара, гиперемия лица, головокружение.

Длительный болевой синдром до операции также играет немаловажную роль в сочетании с другими симптомами, негативно влияя на психоэмоциональное состояние женщин [105]. Ранний постгистерэктомический синдром возникает в первые дни после операции, поздний – через месяц и в более отдаленные сроки послеоперационного периода [24]. Транзиторная форма описанного симптомокомплекса длится не более года. Стойкий постгистерэктомический синдром может сохраняться на протяжении нескольких лет [25].

Гистерэктомия повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [67]. В послеоперационном периоде возможны изменения липидограммы в виде увеличения содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Свой вклад вносит также снижение концентрации вазодилатирующих веществ, синтезируемых маткой, как, например, простациклинов, которые также являются эндогенными ингибиторами агрегации тромбоцитов.

Кроме того, после ампутации матки возможны проблемы с мочеиспусканием и дефекацией в связи со смещением внутренних органов. При развитии подобных расстройств пациенткам рекомендуют выполнять комплекс упражнений, разработанных гинекологом Арнольдом Кегелем [5].

Вышеизложенные особенности течения послеоперационного периода после ампутации матки обосновывают необходимость мультидисциплинарного подхода к решению таких проблем, как послеоперационная боль, хронизация болевого синдрома и постгистерэктомический синдром. Оптимизация анестезиологического обеспечения на всех этапах хирургического лечения

пациенток, включая предоперационное консультирование, собственно анестезию и эффективное управление послеоперационной болью позволит улучшить качество оказания медицинской помощи гинекологическим пациенткам.

### **1.5 Диагностика когнитивных расстройств**

Для исследования когнитивных функций применяется огромное количество различных шкал и опросников, но их чувствительность и специфичность в отношении послеоперационных когнитивных расстройств, сроки тестирования продолжают обсуждаться [31, 63]. Выбор метода для диагностики ПОКД чрезвычайно важен, так как в корне определяет врачебную тактику [89]. Активно применяется Монреальская шкала оценки когнитивной дисфункции (MOCA, Montreal Cognitive Assessment), предназначенная для быстрой оценки нарушений различных когнитивных сфер. С помощью данного теста можно оценить: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.

Таблица Крепелина позволяет оценить внимание (устойчивость и переключаемость), а также умственную работоспособность и скорость психической деятельности. С помощью теста переключения внимания можно определить способность концентрироваться и переключать внимание. Таблицы Шульте помогают исследовать объем внимания, психическую устойчивость, скорость ориентировочно-поисковых движений взгляда.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE, Mini-mental state examination) относится к скрининговым, однако известна ее высокая, не менее 77% – 80% чувствительность [21]. MMSE – простой метод, не требующий существенных затрат времени, что немаловажно для пациентов в периоперационном периоде. Также к скрининговым шкалам относят следующие: тест «5 слов», тест рисования часов, тест соединения букв, цифр и вербальных ассоциаций, включающий латеральные (название слов на букву «С») и семантические категориальные ассоциации (название животных).

К недостаткам нейропсихологических методов диагностики относятся факторы, которые могут повлиять на достоверность результатов – уровень образования, снижение слуха и остроты зрения, обучаемость при многократном использовании шкалы, негативное отношение пациентов к тестированию, а также высокая частота переспрашивания при задавании вопросов [186].

Определяющим критерием является отрицательная динамика результатов исследования после операции [22]. Следует помнить, что чувствительность тестов снижается при исходно низких показателях тестирования [184]. Существенно то, что при использовании скрининговых нейропсихологических тестов нельзя исключить субъективный фактор и возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов.

Диагностику послеоперационных когнитивных нарушений может затруднять наличие заболеваний и состояний, которые могут влиять на показатели тестирования. К основным причинам низкого уровня когнитивного статуса, усложняющим диагностику послеоперационных когнитивных расстройств, относятся: алкоголизм и наркомания, хроническая интоксикация, сосудистая мозговая недостаточность, гипоксическая энцефалопатия, последствия черепно-мозговой травмы и некоторые другие заболевания [15]. Тем не менее, психометрические методы диагностики ПОКД являются ведущими в настоящее время, позволяя объективизировать и оценить тяжесть когнитивных нарушений.

В последнее время стали применяться компьютерные приложения, позволяющие оценить индивидуальный риск неблагоприятных когнитивных исходов [82]. Канадскими учеными описано использование компьютеризированной батереи тестов в рамках экспериментального исследования с высоким уровнем скрининга (85,4%), а также незначительными показателями истощения пациентов в ходе обследования (12%) [57].

Довольно интересным представляется тест 6-минутной ходьбы с оценкой пройденного расстояния, коррелирующего с когнитивными послеоперационными расстройствами, используемый накануне кардиохирургических операций [155].

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, недооценке практической значимости. Некоторые авторы упоминают об успешном определении маркеров повреждения нервной системы для диагностики синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции [47]. В настоящее время все биомаркеры разделяются на 3 группы: неспецифические показатели, специфические для ПОКД и послеоперационного делирия (ПОД) показатели и недавно открытые биомаркеры, требующие дополнительных исследований.

Считается, что высокую прогностическую ценность имеет комплекс нескольких лабораторных показателей, а не использование одиночных маркеров. Наиболее востребованными являются нейронспецифическая энолаза, сывороточный протеин S-100 и нейротрофический фактор головного мозга [47]. Нейронспецифическая энолаза относится к внутриклеточным ферментам ЦНС и повышается при постишемических поражениях головного мозга. Наиболее специфичен в отношении синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции этот показатель при кардиохирургических вмешательствах, хотя в последнее время появляется все больше рекомендаций использовать этот биомаркер и в некардиохирургической области [92]. Следует отметить, что нейронспецифическая энолаза может повышаться и при других состояниях (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние, мелкоклеточный рак легких, нейробластома), что требует их исключения [62].

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 ЦНС вследствие функционального нарушения целостности мембранны и/или повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Кроме того, при раннем определении S100 $\beta$  уровень показателя коррелирует со степенью повреждения мозга. Период полураспада этого белка составляет примерно 30 минут, поэтому длительно повышенный уровень указывает на непрерывное высвобождение S100 $\beta$  из поврежденной ткани.

Таким образом, уровень S100 $\beta$  информативен не только для диагностики, но и для прогноза заболевания. Определение протеина S100 $\beta$  в сочетании с нейронспецифической энолазой могут успешно применяться для ранней диагностики повреждения клеток ЦНС, когда еще возможно успешное лечение. Также известна роль протеина S100 $\beta$  в регуляции процессов обучения и запоминания [144].

По данным В.Х. Шариповой и соавт. (2018) хорошую прогностическую значимость имеет глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) у пациентов травматологического профиля, оперированных в условиях бедренно-седалищного блока. Также авторы отмечают большую информативность GFAP по сравнению с протеином S100 $\beta$  [47].

Менее изучены пути активации такого показателя как нейротрофический фактор головного мозга [2]. Маловостребованность в диагностике когнитивных функций обусловлена его значительной функциональной активностью. Нейротрофический фактор головного мозга участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов. Также он функционирует как нейропротектор при ишемических поражениях. Дальнейшее изучение данного маркера является перспективным во многих областях медицины и активно проводится в настоящее время [80].

Целесообразно и обосновано исследование интерлейкинового спектра, газового состава крови, осмолярности сыворотки крови, электролитного состава, уровня мочевины и креатинина, даже умеренные изменения которых могут повышать риск развития ПОКД [144]. Известно, что интерлейкины-1 (ИЛ-1) влияют на обучение и память, что подтверждается высокой плотностью рецепторов ИЛ-1 в гиппокампе. Гиппокамп, как известно, является ключевой структурой головного мозга в регуляции обучения и памяти. Интерлейкин-6 (ИЛ-

6), в свою очередь, играет важную роль в развитии нейровоспаления, в том числе при повреждениях головного мозга различного генеза. Кроме того, повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с психоэмоциональными изменениями в виде негативизма.

Также в качестве биомаркера ПОКД возможно использование определения концентрации кортизола в слюне перед операцией [156]. Кортизол и адреналин первыми реагируют на стресс, однако эффект кортизола более длительный по сравнению с эффектом адреналина. Кортизол относится к одним из важнейших регуляторов энергетического баланса в организме. Следует отметить, что концентрация свободного кортизола в крови невелика в норме и зависит от времени суток. Так, утром определяются более высокие концентрации. Кортизол способен улучшить работу головного мозга, активируя мыслительные процессы. Китайские ученые в своей работе доказали, что повышенный предоперационный уровень кортизола в слюне является предиктором ПОКД, что, вероятно, связано с чрезмерным эмоциональным всплеском накануне операции и может указывать на необходимость оптимизации премедикации перед оперативными вмешательствами [156].

На этапе изучения различные способы нейровизуализации, говорить о целесообразности активного применения, которых на данном этапе исследований рано. К одним из самых эффективных методов исследования головного мозга относится магнитно-резонансная томография (МРТ). Анализ имеющихся результатов МРТ в публикациях показал взаимосвязь уменьшения объема или изменения структуры отдельных областей головного мозга и когнитивных нарушений [108, 111, 154].

Кроме того, ускоренная атрофия участков головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде коррелирует со стойкой ПОКД [59, 171, 172].

Многообразие используемых методов диагностики ПОКД указывает на то, что наиболее оптимальный способ диагностики на сегодня не разработан, а многочисленность проводимых исследований подтверждает актуальность проблемы создания единого алгоритма диагностики нейрокогнитивных

нарушений, связанных с оперативным вмешательством и анестезией.

## **1.6 Профилактика и коррекция когнитивных нарушений**

Анализ современных публикаций показывает, что, несмотря на актуальность проблемы ПОКД, вопросам ее профилактики и коррекции уделяется недостаточно внимания. Так, в частности, опрос португальских анестезиологов выявил отсутствие внутрибольничных протоколов ведения пациентов с ПОКД. Кроме того, респонденты считают, что ПОКД игнорируется в анестезиологии [52].

Учитывая мультифакторность этиологии ПОКД, многие авторы уделяют внимание медикаментозной профилактике когнитивных нарушений [151, 170]. Так, отечественными и зарубежными исследователями показана эффективность холина альфосцерата, цитиколина, цитофлавина, целлекса, церебролизина [17, 28, 35, 179]. Холина альфосцерат, являясь предшественником ацетилхолина, обладает эффектами холиномиметика и улучшает передачу нервных импульсов, функционирование рецепторов, а также мембран нейронов. Кроме того, его положительное действие связано с активацией церебрального кровотока и метаболизма в центральной нервной системе.

Цитиколин является предшественником структурных компонентов клеточной мембрany и обладает большим перечнем положительных эффектов, включая ингибирование фосфолипаз, восстановление поврежденных мембран, подавление образования свободных радикалов и апоптоза.

Цитофлавин представляет собой метаболический комплекс, способный увеличивать устойчивость мембран нервных клеток к ишемии, улучшать мозговой кровоток и активировать метаболизм в ЦНС.

Целлекс является белковым комплексом, полученным из эмбриональной мозговой ткани свиней. Препарат способствует стимуляции регенерации клеток головного мозга, процессов синаптогенеза, иммунорегуляции.

Церебролизин содержит низкомолекулярные нейропептиды, которые

способны модулировать метаболические и нейротрофические процессы, нейропротекцию.

Известно, что глутамат относится к возбуждающим медиаторам. Чрезмерное возбуждение синапсов, или эксайтотоксичность, может повреждать клетки. Исходя из этих данных понятно, что глутамат является важным фактором при развитии ПОКД, в связи с этим исследована эффективность мемантинина, который способен ингибиовать повышенные уровни глутамата и блокировать возбужденные рецепторы. Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование мемантинина в периоперационном периоде [83].

Существует предположение об эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы, однако, их широкое применение ограничивает наличие ряда серьезных побочных эффектов [128].

Влияние анестетического прекондиционирования исследуется с 1963 года на протяжении многих десятилетий. Результаты исследований показывают уменьшение частоты НКР при использовании прекондиционирования севофлураном [169]. Считается, что анестетическое прекондиционирование обеспечивает нейропротекторные эффекты за счет снижения интенсивности метаболизма головного мозга, модуляции уровня внутриклеточного кальция, уменьшения повреждающего действия глутаматной эксайтотоксичности путем подавления глутаматных рецепторов [169]. Существует мнение, что эффективность анестетического прекондиционирования во многом зависит от адьювантной терапии и схемы анестезиологического обеспечения.

Оценка глубины анестезии с коррекцией доз используемых для анестезии препаратов является одним из надежных методов профилактики когнитивных нарушений после операции [49, 160]. Следует помнить, что на интраоперационные показатели нейромониторинга могут влиять возраст, исходные когнитивные нарушения, а также выбор анестетиков [127]. Не менее важным является обеспечение стабильности интраоперационной гемодинамики с использованием различных фармакологических схем [104]. Показана взаимосвязь интраоперационной гипотензии и ПОКД у пациентов с хронической

церебральной гипоперфузией [148].

В последнее время появляются работы, в которых хорошие результаты показывает церебральная оксиметрия во время операции с целью своевременной диагностики эпизодов десатурации, однако, имеется исследование, показавшее отсутствие доказательств рутинного использования церебральной оксиметрии с целью профилактики кратковременной ПОКД умеренной степени тяжести [72]. Метод церебральной оксиметрии представляется перспективным направлением нейромониторинга во многих областях медицины. Определение сатурации оксигемоглобина основано на транскраниальной околоинфракрасной спектроскопии с длиной волны от 700 до 1300 нм, предложенной F.F. Jobsis в 1977 году.

Первенство в клинических испытаниях церебральной оксиметрии принадлежит McCormic и соавторам, проводившим исследование в 1991 году у пациентов нейрохирургического профиля. Метод основан на принципе оптической спектрометрии. Так как кости черепа относительно прозрачны для околоинфракрасного спектра света, световая передача зависит от комбинации коэффициентов отражения, рассеивания и поглощения в биологических средах. Показатели рассчитываются путем определения отношения относительной величины восстановленного гемоглобина к его общему количеству.

Активно исследуются возможности титрования кислорода во время операции и предупреждение гипероксии в качестве профилактики ПОКД [51, 122]. В тоже время описаны положительные эффекты гипербарического кислорода, позволяющие предотвратить и уменьшить тяжесть течения НКР, обусловленные модуляцией эндогенных антиоксидантной и противовоспалительной систем организма [112]. Также положительные эффекты гипербарической оксигенации связывают с увеличением кислородной емкости крови и устранением кислородной недостаточности, активацией синтеза нейропептидов гипоталамуса, регуляцией скорости нервных процессов [112].

Описано успешное применение сульфата магния в периоперационном периоде с целью профилактики послеоперационного делирия, который является

одним из ведущих факторов риска долгосрочных нарушений когнитивной сферы и высокой смертности [158]. Известно, что сульфат магния, являясь антагонистом NMDA-рецепторов, способен регулировать обменные процессы, участвуя в синтезе нейропептидов, улучшать межнейрональную передачу и мышечную возбудимость путем торможения перемещения ионов кальция через пресинаптическую мембрану. Повышение уровня ионов кальция в клетках приводит к нарушениям цитоскелета нейронов. Кроме того, сульфат магния способен снижать концентрацию ацетилхолина в структурах нервной системы, что обусловливает его противосудорожные эффекты.

Интересным представляется исследование, показавшее эффективность эритромицина в профилактике ПОКД, что возможно подтверждает преобладание фактора нейровоспаления [147]. В последнее время появляются работы по изучению влияния периоперационной антибиотикотерапии на когнитивные функции. Известно, что нерациональное или необоснованно длительное назначение антибактериальной терапии в периоперационном периоде приводит к дисбактериозу, который может негативно влиять на когнитивные функции и изменения настроения [124, 130].

На сегодня известно, что кишечная микробиота является одним из ключевых регуляторов нейровоспаления. Учеными доказано благотворное влияние пребиотиков на когнитивные функции после операции путем регуляции нейровоспаления [101]. Адекватная антибиотикопрофилактика при оперативных вмешательствах снижает риск развития НКР, уменьшая воспалительный ответ организма.

Ежегодно увеличивается число работ, авторы которых рекомендуют стратегию снижения выраженности окислительного стресса и профилактики нейровоспаления [128, 173]. Так, назначение ибупрофена в периоперационном периоде позволяет уменьшить выраженность системной воспалительной реакции, модулировать процессы фосфорилирования, тем самым улучшая когнитивные функции [106]. Результаты экспериментального исследования на крысах показали нейротрофическое и нейропротекторное действие агониста глюкагонподобного

пептида (Эксенатид) путем ингибиования нейровоспаления [107].

С каждым годом увеличивается количество работ, описывающих эффективность дексмедетомидина в отношении профилактики и лечения послеоперационных когнитивных нарушений [83, 96, 121]. Аналгезирующий эффект дексмедетомидина позволяет уменьшить дозу опиоидов, которые могут способствовать развитию когнитивной дисфункции [41].

Создание благоприятной среды в послеоперационном периоде, включая психосоциальную поддержку, ранний доступ к электронным устройствам связи, поддержание нормального циркадного ритма, привлечение членов семьи для ухода за пациентом может способствовать снижению риска развития ПОКД [143, 145].

Эффекты мелатонина, нормализующие циркадный ритм после операции, являются профилактическими мерами в отношении когнитивных нарушений после операции и анестезии [177]. Также мелатонин способен улучшать качество сна, повышать настроение, снижать негативное влияние стресса и регулировать нейроэндокринные функции. Кроме того, описано иммуностимулирующее и антиоксидантное действие мелатонина.

Описана эффективность применения статинов в предоперационном периоде, хотя не было обнаружено взаимосвязи между дислипидемией и ПОКД. Также требуются дополнительные исследования с целью определения длительности терапии статинами [110].

Китайскими исследователями описана эффективность электроакупунктуры в профилактике НКР с корреляцией лабораторных показателей (ИЛ-6, ИЛ-10, протеин S100 $\beta$ ), аминокислотных комплексов после кардиохирургических операций, мощного антиоксиданта и регенератора тканей ресвератрола [94, 99, 101, 103]. Электроакупунктура является одним из методов иглорефлексотерапии, которая подразумевает проведение электрического тока различной формы и интенсивности через введенные в точки акупунктуры иглы возбуждающим или тормозным способом. Наиболее часто используемые виды представлены гальваническим и импульсными токами различной формы. В настоящее время

электроакупунктура позиционируется как продуктивный и перспективный метод лечения во многих областях медицины.

Таким образом, разнонаправленность используемых способов коррекции послеоперационных когнитивных расстройств подтверждает тот факт, что в настоящее время не известны патогенетические механизмы, что существенно снижает возможность использования различных профилактических мер. Вопросы профилактики ПОКД остаются актуальными и требуют дальнейших исследований.

## **1.7 Заключение**

Анализируя отечественную и зарубежную научную литературу, можно сделать вывод, что в настоящее время недостаточно изучены вопросы патогенеза, профилактики и лечения послеоперационных когнитивных расстройств у пациенток гинекологического профиля. Также в недостаточной степени освещены вопросы влияния анестезии на когнитивные функции пациенток после ампутации матки. Кроме того, недостаточно сообщений, посвященных анализу факторов риска применительно к periоперационному периоду. Вышеизложенное обуславливает необходимость и актуальность настоящего исследования.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Методика анкетирования врачей анестезиологов-реаниматологов

С целью анализа осведомленности врачей анестезиологов-реаниматологов о клинических проявлениях, диагностике, лечении и проблеме НКР в целом, проведено анкетирование практикующих врачей анестезиологов-реаниматологов различных регионов Российской Федерации с использованием онлайн опроса или опроса на бумажном носителе. Анкетирование было добровольным и анонимным, вознаграждение не предусматривалось. Опрос проводился в период с 21 января 2019 года по 24 ноября 2019 года. Всего было собрано и проанализировано 568 анкет, состоящих из 11 вопросов, посвященных проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Ответы на вопросы предполагали, как выбор предложенных вариантов, так и представление своего варианта.

Время, затраченное на заполнение анкеты, у 80% респондентов составило от 2 до 10 минут. Возраст 44,2% (251 чел.) респондентов был в диапазоне 35-50 лет, 38% (216 чел.) – менее 35 лет и 17,8% (101 чел.) – старше 50 лет. Распределение анкетируемых по возрасту представлено на рисунке 1. Преобладание средней возрастной категории можно объяснить наибольшей профессиональной активностью и многочисленностью врачей анестезиологов-реаниматологов этого возраста.

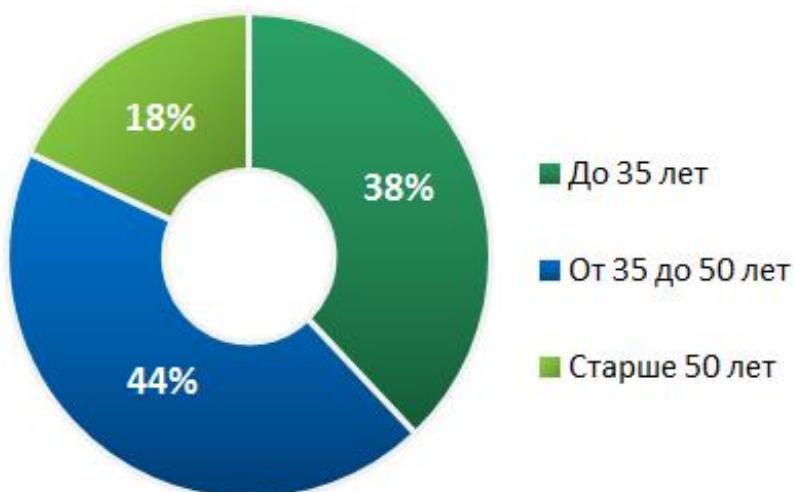


Рисунок 1 — Возраст респондентов.



Рисунок 2 — Характеристика рабочих мест респондентов.

При этом 62% (352 чел.) респондентов были мужского пола, 38% (216 чел.) – женщины, что соответствует общемировым тенденциям увеличения численности лиц мужского пола, работающих в специальности «Анестезиология-реаниматология», а также их более высокой исследовательской и научной продуктивности [8, 12]. Характеристика рабочего места анкетируемых представлена на рисунке 2, из которого следует, что врачи, принявшие участие в опросе, работают как в плановом, так и экстренном режиме с пациентами разных возрастных категорий в учреждениях всех уровней.

Таким образом, участие в анкетировании анестезиологов-реаниматологов, работающих в различных медицинских организациях, с разными категориями пациентов, позволяет максимально объективизировать данные опроса и получить объективные представления об их осведомленности о ПОКД.

## 2.2 Характеристика исследуемых групп и оценка факторов риска

В проспективное рандомизированное простое слепое исследование были включены 137 пациенток в возрасте от 32 до 60 лет, находящихся на

стационарном лечении в клинике Ростовского государственного медицинского университета, госпитализированных для оперативного лечения в объеме ампутации матки лапаротомным доступом в связи с наличием многоузловой миомы матки или миомы матки больших размеров, осложненной болевым синдромом и/или меноррагиями. Рандомизация проводилась методом конвертов. Оперативное вмешательство и анестезиологическое обеспечение выполнялось всем пациенткам одной операционно-анестезиологической бригадой. Длительность операций составила от 65 до 125 мин (в среднем 95,9 мин).

#### Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения: информированное согласие пациенток на проведение исследования; плановое оперативное вмешательство; возраст от 32 до 60 лет; риск анестезии по ASA I-III; отсутствие когнитивных нарушений; отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, декомпенсации; длительность оперативного вмешательства до 140 мин; отсутствие нарушений слуха, зрения.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе; наличие когнитивных нарушений до операции; наличие поливалентной лекарственной аллергии; прием антидепрессантов или седативных препаратов; эндокринологические заболевания с длительной заместительной терапией; психические заболевания; эпилепсия; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; черепно-мозговая травма в анамнезе; алкоголизм; операции на сердце и магистральных сосудах в анамнезе; интраоперационная кровопотеря 10 мл/кг массы тела и более; нестабильность гемодинамики в periоперационном периоде, значимые перепады АД во время операции; отказ пациентки от анестезии, определенной в результате рандомизации.

Характеристика исследуемых пациенток и их преморбидного фона представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых пациенток

Показатели	I группа ИА (n = 34)	II группа СА+пропофол (n = 34)	III группа СА+дексмеде- томидин (n = 37)	IV группа ИА+дексме- детомидин (n = 32)	p
Возраст, лет	47,5 [41,0; 52,0]	46,0 [38,0; 51,0]	47,0 [42,0; 49,0]	45,5 [38,5; 50,0]	0,67
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3 [23,7; 32,5]	28,1 [25,3; 32,0]	25,7 [23,1; 29,8]	27,8 [24,4; 30,8]	0,38
Риск МНОАР, баллы	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,5; 3,5]	3,0 [2,5; 3,0]	3,0 [2,5; 3,5]	0,26
Примечание: Данные представлены в виде медианы [25; 75 - процентили]. Значение p рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост <sup>2</sup> (кг/м <sup>2</sup> ) [3].					

Таблица 2 — Характеристика преморбидного фона пациенток

Сопутствующая патология (всего)	I группа ИА (n = 34)	II группа СА+пропофол (n = 34)	III группа СА+дексме- детомидин (n = 37)	IV группа ИА+дексме- детомидин (n = 32)	p
ГБ - 41 (29,9%)	12 (35,3%)	8 (23,5%)	11 (29,7%)	10 (31,3%)	0,99
МКД - 2 (1,5%)	1 (2,9%)	0	0	1 (3,1%)	0,33
Ожирение - 37 (27%)	12 (35,2%)	9 (26,4%)	6 (16,2%)	10 (31,3%)	0,62
ВБНК - 9 (6,6%)	3 (8,8%)	2 (5,8%)	2 (5,4%)	2 (6,25%)	0,79
СД – 6 (4,4%)	1 (2,9%)	2 (5,8%)	1 (2,7%)	2 (6,25%)	0,99
Заболевания ЖКТ (ХГ, ГЭР, ХП, ЖКБ, ХГД) – 19 (13,8%)	6 (17,6%)	2 (5,8%)	4 (10,8%)	7 (21,8%)	0,84

## Продолжение таблицы 2 - Характеристика преморбидного фона пациенток

Сопутствующая патология (всего)	I группа ИА (n = 34)	II группа СА+пропофол (n = 34)	III группа СА+дексмедетомидин (n = 37)	IV группа ИА+дексмедетомидин (n = 32)	p
БА – 4 (2,8%)	0	1 (2,9%)	2 (5,4%)	1 (3,1%)	0,62
Анемия – 43 (31,3%)	8 (23,5%)	12 (35,3%)	12 (32,4%)	11 (34,4%)	0,84
ИБС, НСР – 8 (5,8%)	2 (5,8%)	3 (8,8%)	2 (5,4%)	1 (3,1%)	0,54

Примечание: данные представлены в виде количества пациенток (% от общего числа женщин в группе). Значение p рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста. ГБ – гипертоническая болезнь, МКД – миокардиодистрофия, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, СД - сахарный диабет, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХГ – хронический гастрит, ГЭР - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ХП – хронический панкреатит, ЖКБ - желчнокаменная болезнь, ХГД – хронический гастродуоденит, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НСР – нарушения сердечного ритма.

Статистически значимых различий по антропометрическим показателям, оценке анестезиологического риска, оцененного по шкале МНОАР и соматическому статусу между группами обнаружено не было. Статистически значимых различий между группами по уровню образования также выявлено не было (Медианный тест, p = 0,18).

В зависимости от метода анестезии пациентки были разделены на 4 группы: I группа (n = 34) – ингаляционная анестезия севофлураном и внутривенным введением фентанила; II группа (n = 34) – спинальная анестезия с седацией пропофолом; III группа (n = 37) - спинальная анестезия с седацией дексмедетомидином; IV группа (n = 32) - ингаляционная анестезия севофлураном с продленной инфузией фентанила и дексмедетомидина.

Из исследования были исключены 6 пациенток по следующим причинам: 1 – массивная интраоперационная кровопотеря, 1 – аллергическая реакция по типу

отека Квинке на этапе индукции в анестезию, 2 – необходимость вазопрессорной поддержки во время операции, 2 – отказ от нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде.

### **2.3 Методы обследования пациенток в периоперационном периоде**

Всем пациенткам в периоперационном периоде проводили общеклинические лабораторные и инструментальные исследования по показаниям. Для выполнения лабораторной диагностики использовалась венозная кровь из периферической вены.

В операционной проводился следующий мониторинг: АД неинвазивное, среднее АД каждые 2-5 мин, ЭКГ-мониторинг в трех стандартных отведениях, газоанализ, термометрия, SpO<sub>2</sub> с использованием монитора LIFE SCOPE L BSM-2353 фирмы NIHON KOHDEN CORPORATION (Япония). Вазопрессорная и/или инотропная поддержка не использовалась ни у одной из пациенток, участвовавших в исследовании. Во время анестезии проводили BIS-мониторинг с использованием монитора A-2000XP (Aspect Medical Systems, США) для оценки глубины анестезии. Значение 100 соответствует бодрствованию, 0 – отсутствию мозговой активности. При проведении общей анестезии уровень BIS поддерживали в пределах 45-60%, регионарной анестезии с внутривенной седацией в диапазоне 75-85% согласно рекомендациям производителя использовавшегося монитора.

Также выполняли газовый анализ, который включал контроль фракции ингаляционного анестетика в свежей газовой смеси и в конце выдоха, фракции кислорода (FiO<sub>2</sub>) в свежей газовой смеси и углекислого газа в конце выдоха (etCO<sub>2</sub>).

В операционной и в раннем послеоперационном периоде в условиях послеоперационной палаты отделения гинекологии выполняли анализ кислотно-основного состояния (КОС).

За сутки до операции проводили нейропсихологическое исследование с

использованием краткой шкалы психического статуса, батареи тестов на лобную дисфункцию, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, которые представлены в приложениях А, Б, В. Повторно оценку когнитивного статуса проводили на 1 и 5 сутки после операции. При снижении показателей нейропсихологического тестирования не менее чем на 20% от исходного уровня, диагностировали когнитивные нарушения в раннем послеоперационном периоде.

Определение наличия и выраженности тревоги и депрессии проводили перед операцией при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (приложение Г).

Также перед операцией определяли наличие и длительность хронического болевого синдрома путем сбора анамнеза во время консультации врачом анестезиологом - реаниматологом. Хронический болевой синдром регистрировали при наличии тазовой боли более 3 месяцев согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению хронической боли. В послеоперационном периоде определяли интенсивность болевого синдрома в первые 4 часа после операции, через 6 – 8, 12 и 24 часов при помощи визуально-аналоговой шкалы с интерпретацией в балльной системе, где 1 см соответствует 1 баллу.

## **2.4 Анестезиологическое обеспечение пациенток исследуемых групп**

Всем пациенткам после поступления в операционную была катетеризирована периферическая вена катетером 16-18 G (Vasofix SAFETY, B. Braun, Германия).

В I группе оперативное вмешательство проводили в условиях ингаляционной эндотрахеальной анестезии, включающей премедикацию (атропина сульфат 0,3 – 0,5 мг, элзепам 1 мг - внутривенно струйно непосредственно перед оперативным вмешательством), ингаляционную индукцию газовой смесью севофлурана и кислорода с предварительным заполнением контура (8 об.% севофлурана в потоке кислорода 8 л/мин),

оротрахеальную интубацию трахеи выполняли в условиях миоплегии рокуронием в дозе 0,6 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) 0,7 – 1,2 в кислородно-воздушном потоке 2 л/мин по полузакрытому контуру с  $\text{FiO}_2$  40% и уровнем BIS 45-60%, фентанилом 100-300 мкг/час (в зависимости от индивидуальных потребностей с учетом гемодинамических показателей – среднее АД, ЧСС) с обеспечением миоплегии рокуронием 0,1 - 0,2 мг/кг. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили с использованием наркозно-дыхательного аппарата с газоанализатором S/5 Avance Datex-Ohmeda (США) в режиме volume control ventilation (VCV) с параметрами: дыхательный объем (ДО) 6-8 мл/кг,  $\text{FiO}_2$  40%, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) 5 см вод. ст., частота дыхания подбиралась индивидуально с поддержанием  $\text{PaCO}_2$  в пределах 35–45 мм рт.ст. Экстубацию трахеи выполняли в операционной при условии удовлетворительного мышечного тонуса и адекватной спонтанной вентиляции.

Во II группе оперативное вмешательство проводили в условиях спинальной анестезии после премедикации по методике, аналогичной в I группе, гипербарическим 0,5% раствором бупивакaina в дозе 15-20 мг спинальной иглой 26-27 G (B. Braun, Германия) на уровне L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> или L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> (в зависимости от анатомических особенностей) в положении пациентки «лежа на боку» или сидя с последующим (после пункции и перевода пациентки в положение «лежа на спине») наклоном головного конца операционного стола на 15-30° на 3-7 минут в зависимости от скорости развития блока. Спинальная анестезия сопровождалась седацией пропофолом путем внутривенной продленной инфузии в дозе 2-10 мг/кг/час с учетом индивидуальных потребностей, поддержанием уровня седации 4-6 баллов по шкале Ramsay [Ramsay M.A.E., Savege T.M. et al., 1974] и BIS 75-85%.

В III группе оперативное вмешательство проводили в условиях спинальной анестезии после премедикации по методике, аналогичной в I группе, гипербарическим 0,5% раствором бупивакaina в дозе 15-20 мг спинальной иглой 26-27 G (B. Braun, Германия) на уровне L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> или L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> (в зависимости от

анатомических особенностей) в положении пациентки «лежа на боку» или сидя с последующим (после пункции и перевода пациентки в положение «лежа на спине») наклоном головного конца операционного стола на 15-30° на 3-7 минут в зависимости от скорости развития блока. Спинальная анестезия сопровождалась седацией дексмедетомидином путем внутривенной продленной инфузии в дозе 0,5-1,2 мкг/кг/час с поддержанием уровня седации 4-6 баллов по шкале Ramsay и BIS 75–85%.

В IV группе оперативное вмешательство проводили в условиях ингаляционной эндотрахеальной анестезии по методике, аналогичной методике в I группе. Помимо вышеуказанной схемы анестезии, за 15 минут до интубации начинали продленное внутривенное введение дексмедетомидина в дозе 0,4 – 1,1 мкг/кг\*час, которое прекращали на этапе ушивания раны. ИВЛ проводили с использованием наркозно-дыхательного аппарата с газоанализатором S/5 Avance Datex-Ohmeda (США) аналогично методике в I группе. Экстубацию трахеи выполняли в операционной при условии удовлетворительного мышечного тонуса и адекватной спонтанной вентиляции.

Всем пациенткам за 30–40 минут до кожного разреза проводили профилактику инфекционных осложнений антибиотиками группы пенициллина. Выраженных водно-электролитных, кислотно-основных нарушений, изменений других лабораторных показателей в исследуемых группах не наблюдалось. Для проведения инфузионной терапии во время операции использовали изотонический раствор натрия хлорида и стерофундин изотонический. Статистически значимой разницы в объеме инфузии по хлориду натрия не было ( $p = 0,22$ ).

## **2.5 Статистическая обработка результатов исследования**

Статистические расчеты результатов исследования выполняли согласно требованиям, принятым для анализа в медико-биологических исследованиях [12,

34, 44].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2007, StatSoft Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), с использованием непараметрических методов. Проверку соответствия вида распределения закону нормального распределения проводили с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медианы ( $Me$ ) и процентиляй [25;75]. Сравнение независимых переменных в группах оценивали с помощью дисперсионного анализа методом Краскела-Уоллиса и медианного теста. Критерием значимости при статистических расчётах в данной работе по общепринятым в медико-биологических исследованиях правилам являлось значение показателя вероятности ошибки, или вероятности принятия ошибочной гипотезы ( $p$ ) - не более 5%, то есть  $p \leq 0,05$ . Для оценки статистической взаимосвязи признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции ( $r$ ):  $|r| \leq 0,25$  – слабая корреляция;  $0,25 < |r| > 0,75$  – умеренная корреляция;  $|r| \geq 0,75$  – сильная корреляция. Знак (плюс или минус) при коэффициенте корреляции указывает направление связи.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Осведомленность врачей анестезиологов-реаниматологов о проблеме послеоперационных когнитивных расстройств

Анкета, использовавшаяся для опроса респондентов, включала вопрос об общей информированности врачей о проблеме ПОКД. Подавляющее большинство 71% (403 чел.) ответили, что осведомлены о проблеме послеоперационных нарушений когнитивной сферы, 25% (142 чел.) слышали о ПОКД, а 4% (23 чел.) на момент опроса не были знакомы с проблемой ПОКД. Ответы представлены на рисунке 3.

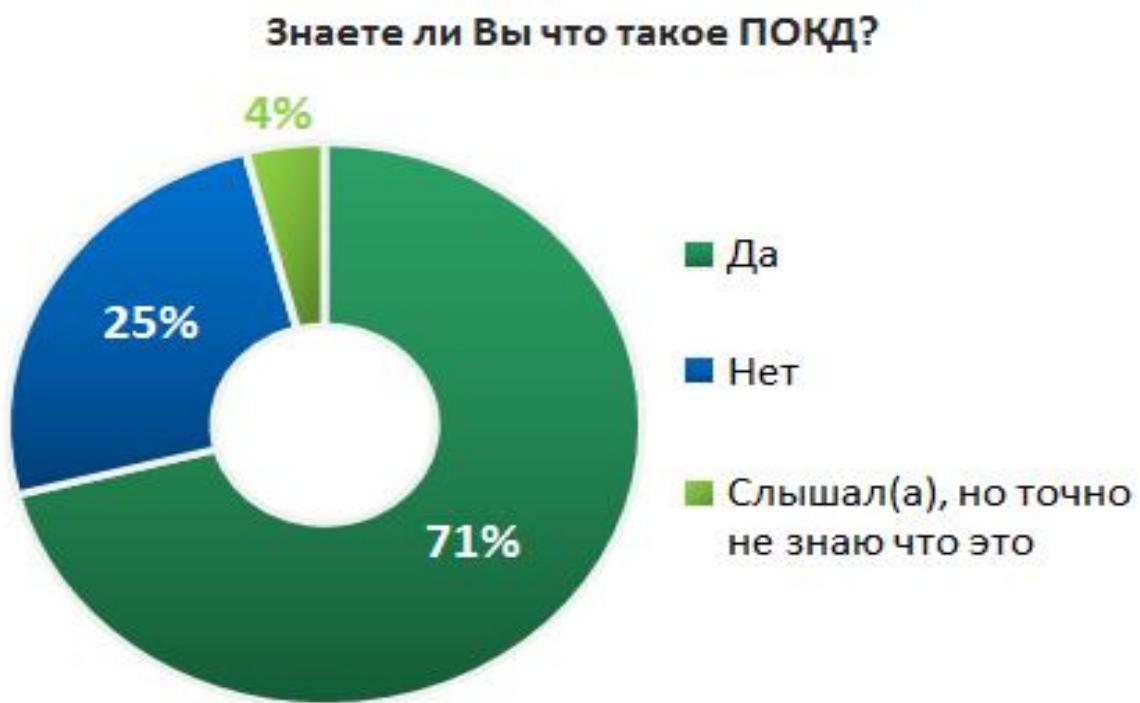


Рисунок 3 — Осведомленность респондентов о проблеме ПОКД.

Таблица 3 — Представления респондентов о клинических проявлениях ПОКД

Клинические проявления ПОКД по мнению анкетируемых	n, %	Клинические проявления ПОКД по мнению анкетируемых	n, %
Нарушение памяти	214 (37,7)	Амнезия	16 (2,8)
Острый психоз, бред, галлюцинации, ажитация	81 (14,3)	Нарушение обучаемости	14 (2,5)
Не знаю	79 (14)	Энцефалопатия	14 (2,5)
Нарушение внимания	62 (11)	Эмоциональная лабильность, эмоциональные расстройства, нарушение эмоциональной окраски восприятия боли, раздражительность, дисфория, эйфория	13 (2,3)
Нарушение всех мыслительных процессов	58 (10,2)	Повышенная утомляемость	12 (2,1)
Дезориентация	49 (8,6)	Гипервозбудимость	12 (2,1)
Бессонница, нарушение цикла сон-бодрствование	27 (4,8)	Апатия, вялость, сонливость, заторможенность	10 (1,8)
Афазия, невнятная речь, трудности с воспроизведением знакомых слов и фраз, нечленораздельная речь и другие нарушения речи	19 (3,3)	Депрессия	10 (1,8)
Гипоактивный делирий	3 (0,5)	Страхи, маскированный страх	2 (0,4)
Тревога, растерянность	3 (0,5)	Злокачественная гипертермия	2 (0,4)
Неадекватность	3 (0,5)	Снижение реактивности	2 (0,4)
Расстройства поведения	3 (0,5)	Головокружение	2 (0,4)
Трудности в общении	3 (0,5)	Нарушения социализации	2 (0,4)
Нарушение координации	3 (0,5)	Капризность (в детской практике)	2 (0,4)
Деменция	2 (0,4)		

Респондентам было предложено описать известные проявления ПОКД. Ответы респондентов сгруппированы по смысловой нагрузке и представлены в таблице 3 в оригинальной формулировке.

Анализируя симптомы и симптомокомплексы, которые сопровождают НКР, по мнению анкетируемых, можно заключить, что существует недостаточная осведомленность врачей в определениях ПОКД и ПОД. Так, на втором месте по частоте клинических проявлений респонденты называли симптомы, в большей степени характерные для ПОД. Значительное число врачей (19,5%) не смогли назвать ни одного проявления ПОКД. Целесообразность оптимизации программ обучения врачей подтверждается и результатами опроса. Так, 40,2% респондентов впервые узнали о ПОКД в процессе обучения, научной деятельности, в том числе на научно-практическом мероприятии, из публикаций узнали – 36,1%, в процессе кулуарного общения с коллегами и из непрофессиональных источников – 14%, из этого опроса – 8,1%, из личного опыта – 1,6%.

В процессе опроса анкетируемых просили перечислить известные и используемые в стационаре методы диагностики ПОКД. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Представления респондентов о способах диагностики ПОКД

Способ диагностики ПОКД	n, %	Способ диагностики ПОКД	n, %
Не знаю ни один	214 (37,7)	Тест Бурдона	2 (0,4)
В нашем стационаре это в компетенции невролога, психиатра и др.	143 (25,2)	Тест «Исключение лишнего»	2 (0,4)
Нейropsихологическое тестирование (без указания тестов и опросников)	81 (14,3)	Опросник С.В. Левченко	2 (0,4)
Монреальская шкала когнитивной дисфункции	22 (3,9)	Тест А. Рея	2 (0,4)
Краткая шкала оценки психического статуса	18 (3,2)	Тест Бушке	2 (0,4)
Осмотр пациента	14 (2,5)	Генетическое исследование	2 (0,4)
Тест запоминания 5 слов, 10 слов	7 (1,2)	МСКТ головного мозга	2 (0,4)
Шкала возбуждения-седации Ричмонда	7 (1,2)	Тест «Кубики Коса»	1 (0,2)
Шкала комы Глазго	6 (1)	Тесты Равена	1 (0,2)
Тест рисования часов	6 (1)	Тест «Батарея лобной дисфункции»	1 (0,2)
Лабораторные исследования	6 (1)	Когнитивные вызванные потенциалы	1 (0,2)
Электроэнцефалография	4 (0,7)	Диагностика ПОКД не проводится в стационаре	1 (0,2)
Таблицы Шульте	3 (0,5)	Определение симптома Бабинского	1 (0,2)
Тест Лурье	3 (0,5)	Осмотр глазного дна	1 (0,2)
МРТ головного мозга	2 (0,4)		

Из 4 таблицы следует, что, несмотря на разнообразие шкал, названных респондентами, большое число врачей 37,7% (214 человек) не смогли назвать ни одного метода, а 25,2% (143 специалиста) ответили, что в учреждениях, где они работают, диагностикой ПОКД занимаются другие специалисты. Стоит подчеркнуть, что верификация НКР возможна только при проведении нейропсихологического тестирования до операции и сопоставлении результатов с послеоперационными данными [12]. При этом 49,6% (282 чел.) специалистов считают проведение нейропсихологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, 38,9% (221 чел.) отмечают необходимость обязательного обследования когнитивной сферы при определенных обстоятельствах — у группы повышенного риска (у детей, у лиц пожилого и старческого возраста, при исходных когнитивных нарушениях и неврологических дефицитах, в кардиохирургии, ортопедии, нейрохирургии, при общей анестезии и черепно-мозговой травме (ЧМТ) в анамнезе, эндокринных заболеваниях, алкоголизме, наркомании, планируемой операции более 3 часов и высоком риске по ASA). Менее 15% врачей не считают необходимым проводить нейропсихологическое тестирование, в том числе из-за нехватки времени, экстренности операции, а также отмечают трудности при работе с детьми первого года жизни и с пороками развития ЦНС.

В анкету был включен вопрос о целесообразности лабораторной диагностики ПОКД как относительного нового и маловостребованного направления в нашей стране. Ответы респондентов представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Представления респондентов о лабораторной диагностике ПОКД

Целесообразность лабораторной диагностики ПОКД/методы лабораторной диагностики ПОКД	n, %	Целесообразность лабораторной диагностики ПОКД/методы лабораторной диагностики ПОКД	n, %
Не знаю	219 (38,6)	Tau-белок	1 (0,2)
Лабораторная диагностика нецелесообразна	88 (15,5)	Основной белок миелина	1 (0,2)
Эффективна, но имеет высокую стоимость, показатели назвать не могу	41 (7,2)	Глиальный фибриллярный кислый белок	1 (0,2)
Эффективна и необходима, но не могу назвать показатели	37 (6,5)	Нейротрофический фактор мозга	1 (0,2)
Белок S100	18 (3,2)		
KOC	16 (2,8)		
Мочевина, креатинин	15 (2,6)		
Гемоглобин	14 (2,5)		
Электролиты	14 (2,5)		
ИЛ-6	12 (2,1)		
ИЛ-1	10 (1,8)		
Глюкоза	9 (1,6)		
C-реактивный белок	9 (1,6)		
Кортisol	7 (1,2)		
Нейронспецифическая энолаза	2 (0,4)		

Таблица 6 — Представления респондентов о лечении ПОКД

Лечение ПОКД	n, %	Лечение ПОКД	n, %
Не занимался лечением, так как не сталкивался с этой проблемой	207 (36,5)	Занимался лечением, использовал охранительный режим, легкую фиксацию, раннюю активацию, беседы, посещения родственников	8 (1,4)
Не занимался лечением, так как в нашем стационаре это в компетенции неврологов, психиатров	148 (26)	Занимался лечением, использовал пропофол	8 (1,4)
Для лечения использовал метаболические препараты, антиоксиданты, антигипоксанты (цитофлавин, витамины группы В, актовегин, мексифин)	112(19,7)	Не занимаемся лечением ПОКД, так как эффективное лечение не найдено	3 (0,5)
Использовал для лечения ноотропы (пирацетам, ноотропил, церебролизин, холина альцероfosфат, цитиколин, гопантеновая кислота, аминофенилмасляная кислота, целлекс, семакс)	74 (13)	Занимался лечением, использовал агонисты дофаминовых рецепторов (амантадин)	3 (0,5)
Занимался лечением, использовал галоперидол, аминазин, перициазин	65 (11,4)	Занимался лечением, использовал анксиолитики	3 (0,5)
Занимался лечением, использовал седативную терапию	42 (7,4)	Занимался лечением, использовал антидепрессанты	2 (0,4)
Занимался лечением, использовал дексмедетомидин	31 (5,5)	Занимался лечением, использовал доксили胺 (антагонист H1-гистаминовых рецепторов)	2 (0,4)
Занимался лечением, использовал лечение основного заболевания и симптоматическую терапию	19 (3,3)	Занимался лечением, использовал реамберин	2 (0,4)
Занимался лечением, использовал препараты бензодиазепинового ряда	12 (2,1)	Другое (эуфиллин, донаторы ацетилхолина, психотерапия, занятия с логопедом)	1 (0,2)

Респондентам было предложено описать используемые в стационарах схемы лечения ПОКД. В таблице 6 представлены вариации лечения ПОКД согласно ответам анкетируемых врачей.

Многообразие лечебных стратегий, представленных в таблице 6, подтверждает отсутствие известных терапевтических схем и необходимость дальнейшего изучения эффективных методов медикаментозного и немедикаментозного лечения ПОКД.

Перспективы дальнейшего изучения и роль ПОКД в анестезиологии и реаниматологии демонстрирует ответ врачей на вопрос: «Является ли ПОКД важной проблемой в анестезиологии и реаниматологии?», представленный на рисунке 4. Так, 81,3% считают, что ПОКД является важной проблемой в практике врачей анестезиологов-реаниматологов, 12,4% - в работе других специалистов, и только 6,3% отводят малозначимую роль ПОКД в анестезиологии и реаниматологии.



Рисунок 4 — Роль ПОКД в анестезиологии и реаниматологии.

Таким образом, можно сделать вывод, что число нерешенных вопросов и неопровергимая актуальность проблемы НКР диктуют необходимость дальнейшего изучения вопроса с уточнением факторов риска, способов профилактики и лечения ПОКД, сроков и методов нейропсихологического тестирования с разработкой рекомендаций и протоколов, а также оптимизации обучающих программ для врачей.

### **3.2 Анализ периоперационных факторов риска нарушений когнитивной сферы в раннем послеоперационном периоде**

В ходе исследования оценивали влияние хронического болевого синдрома, тревоги и депрессии перед операцией, длительности оперативного вмешательства, послеоперационной боли, интраоперационной кровопотери на частоту развития когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде. Результаты исследования показали статистически значимое влияние хронического болевого синдрома на развитие ранней ПОКД (критерий Краскела-Уоллиса,  $p<0,05$ ). Встречаемость хронической боли до операции не имела статистически значимых различий в группах клинических наблюдений и представлена на рисунке 5.

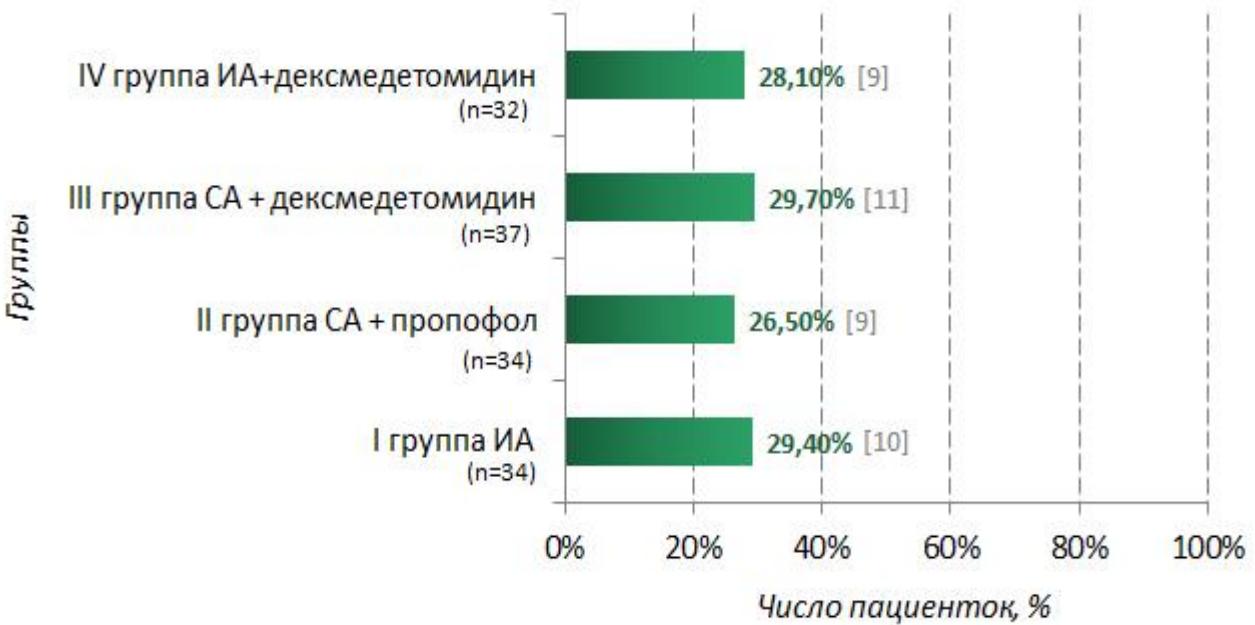


Рисунок 5 — Частота встречаемости хронического болевого синдрома в группах клинических наблюдений ( $p=0,38$ ).

Хроническая боль была зарегистрирована у 39 пациенток (28,5%), из них у 21 (53,8%) развилась ПОКД (рисунок 6). Из 98 женщин (71,5%), которые не отмечали длительного болевого синдрома до операции, ПОКД была зарегистрирована только у 3 (3%).

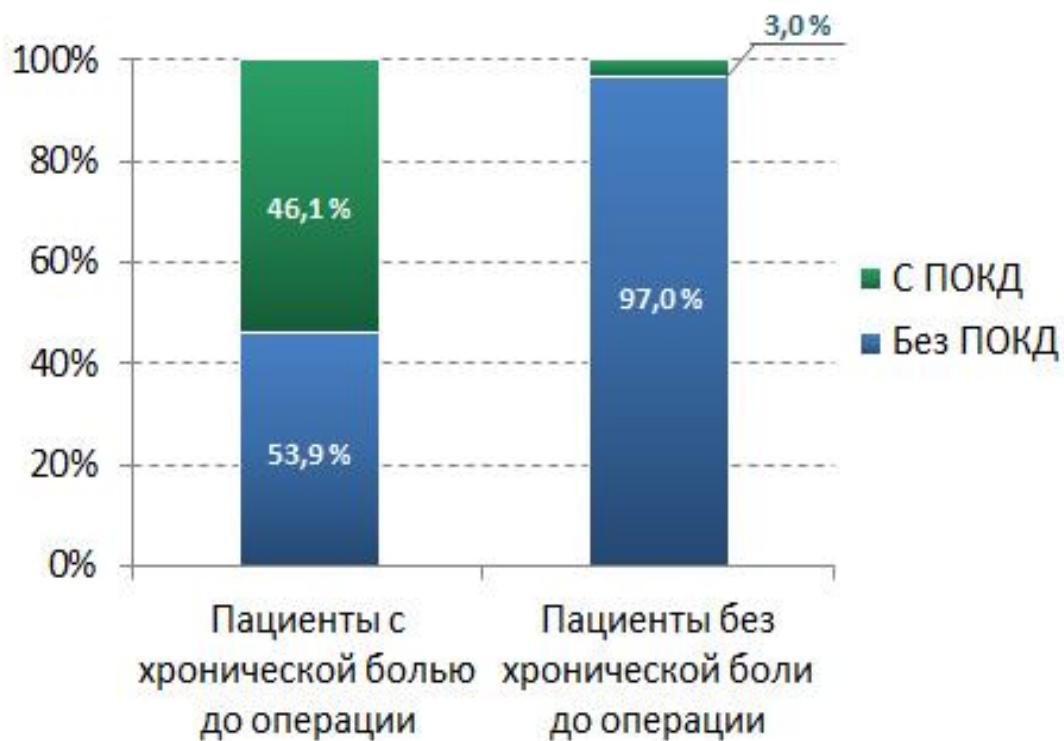


Рисунок 6 — Влияние хронического болевого синдрома перед операцией на развитие ПОКД ( $p<0,05$ ).

Выявлено, что у пациенток с наличием тревоги и депрессии перед операцией чаще развивалась ПОКД (критерий Краскела-Уоллиса,  $p <0,001$ ; медианный тест,  $p <0,001$ ). Частота встречаемости тревоги перед операцией не имела статистически значимых различий между группами и представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 — Частота встречаемости тревоги перед операцией в группах клинических наблюдений ( $p = 0,27$ ).

Так, предоперационная тревога была диагностирована у 57 (41,6%) пациенток, у 22 (38,6%) из которых после операции развились когнитивные нарушения. Влияние тревоги на развитие ПОКД продемонстрировано на рисунке 8.

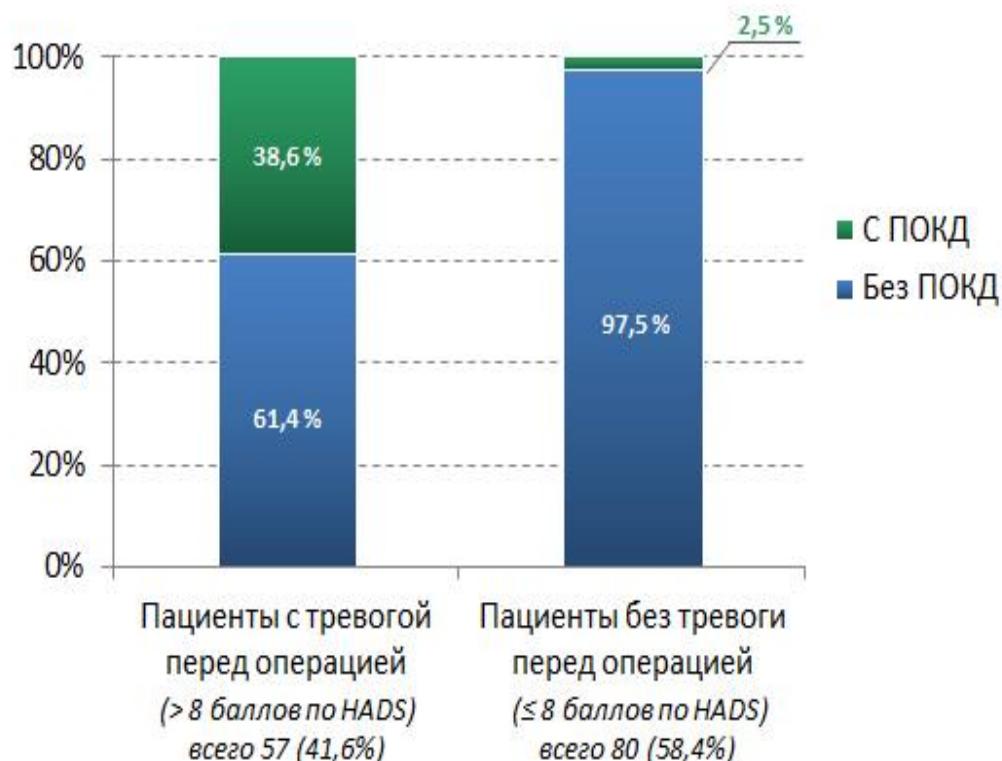


Рисунок 8 — Влияние тревоги перед операцией на развитие ПОКД ( $p < 0,05$ ).

На рисунке 9 представлена диаграмма, описывающая корреляционную зависимость средней силы между степенью предоперационной тревоги ( $r=0,49$ ;  $p <0,001$ ) и уровнем когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной дисфункции на 5 сутки послеоперационного периода: чем выше показатели тревоги перед операцией, тем более низкие показатели когнитивных функций после операции.

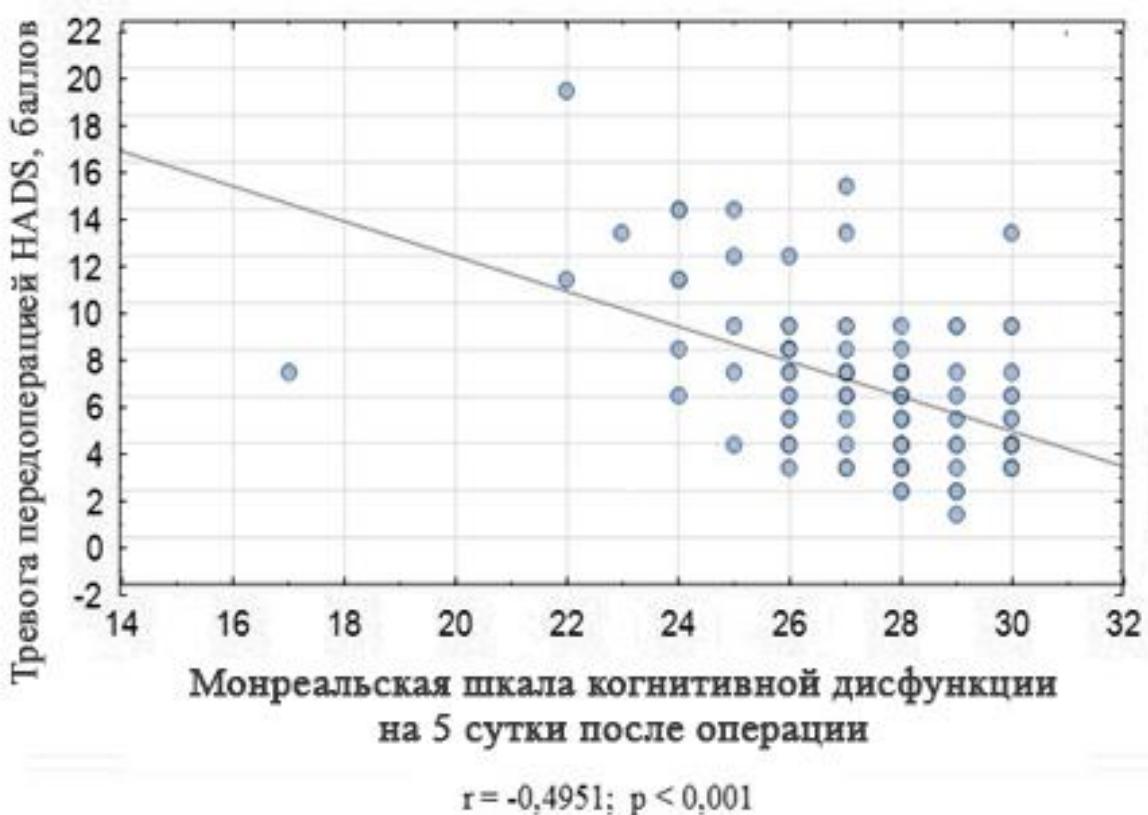


Рисунок 9 — Взаимосвязь между степенью предоперационной тревоги и когнитивным статусом по Монреальской шкале когнитивной дисфункции.

Депрессия в предоперационном периоде была выявлена у 21 (15,3%) женщины, из них у 19 (90,4%) развилась ПОКД, при этом статистически значимых различий между группами по этому показателю обнаружено не было. Встречаемость и распределение депрессии в группах показано на рисунке 10.

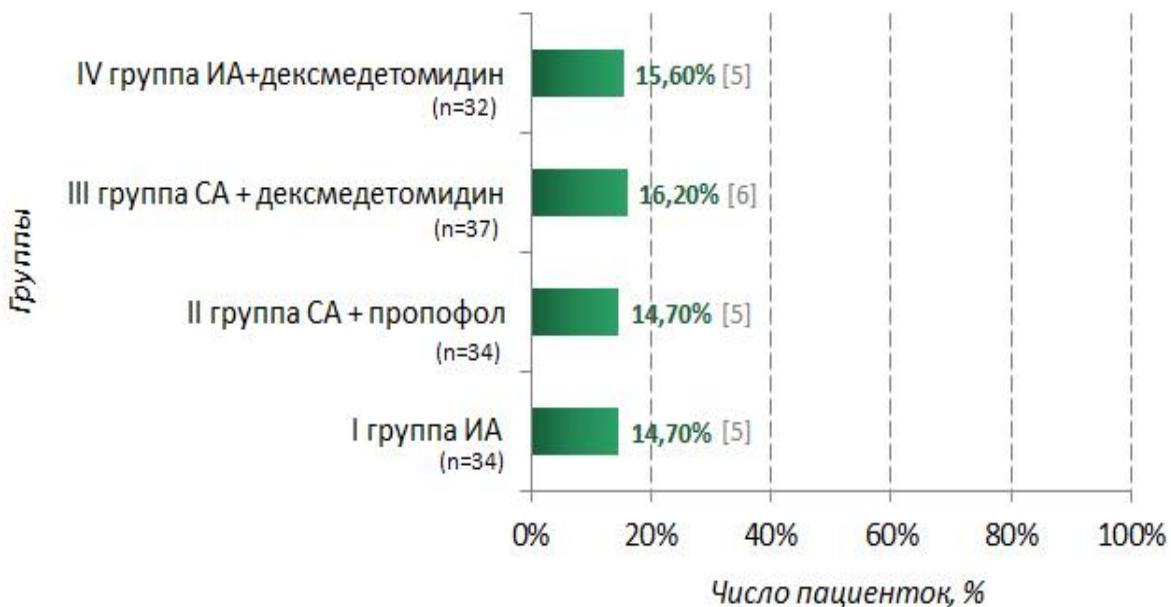


Рисунок 10 — Частота встречаемости депрессии перед операцией в группах клинических наблюдений ( $p=0,43$ ).

Влияние депрессии как фактора риска когнитивных расстройств продемонстрировано на рисунках 11 и 12. Из рисунка 12 следует, что имеется корреляционная взаимосвязь средней силы между депрессией ( $r=0,52$ ;  $p <0,001$ ) и уровнем когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной дисфункции на 5 сутки послеоперационного периода.

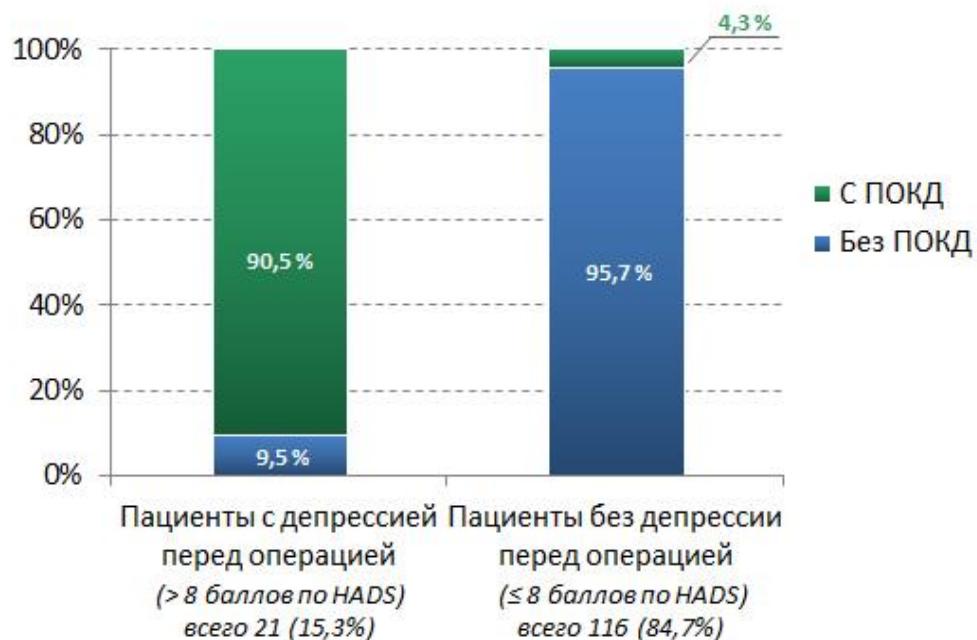


Рисунок 11 — Влияние депрессии перед операцией на развитие ПОКД ( $p<0,05$ ).

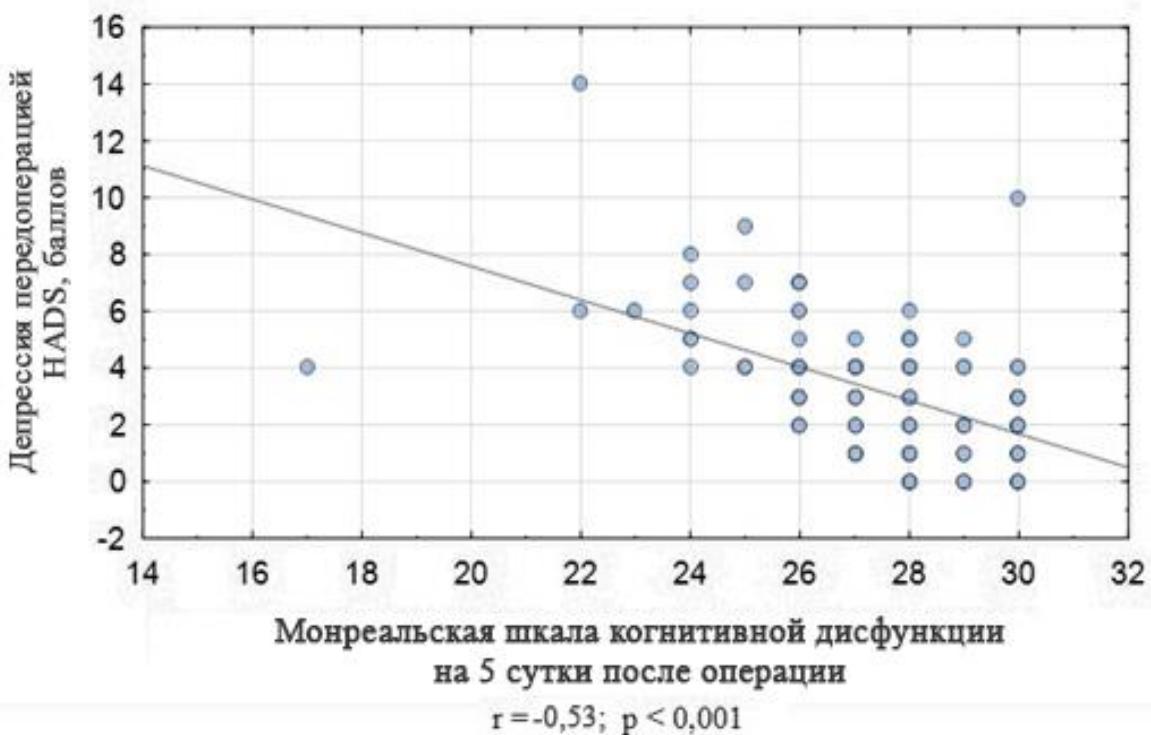


Рисунок 12 — Взаимосвязь между степенью предоперационной депрессии и когнитивным статусом по Монреальской шкале когнитивной дисфункции.

Определены статистически значимые различия в выраженности послеоперационной боли между группами и корреляция между степенью интенсивности болевого синдрома после операции и показателями когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной дисфункции на 5 сутки послеоперационного периода: болевой синдром в первые 4 часа после операции ( $r = 0,38; p < 0,001$ ); через 6-8 часов после операции ( $r = 0,52; p < 0,001$ ), что представлено на рисунках 13 и 14.

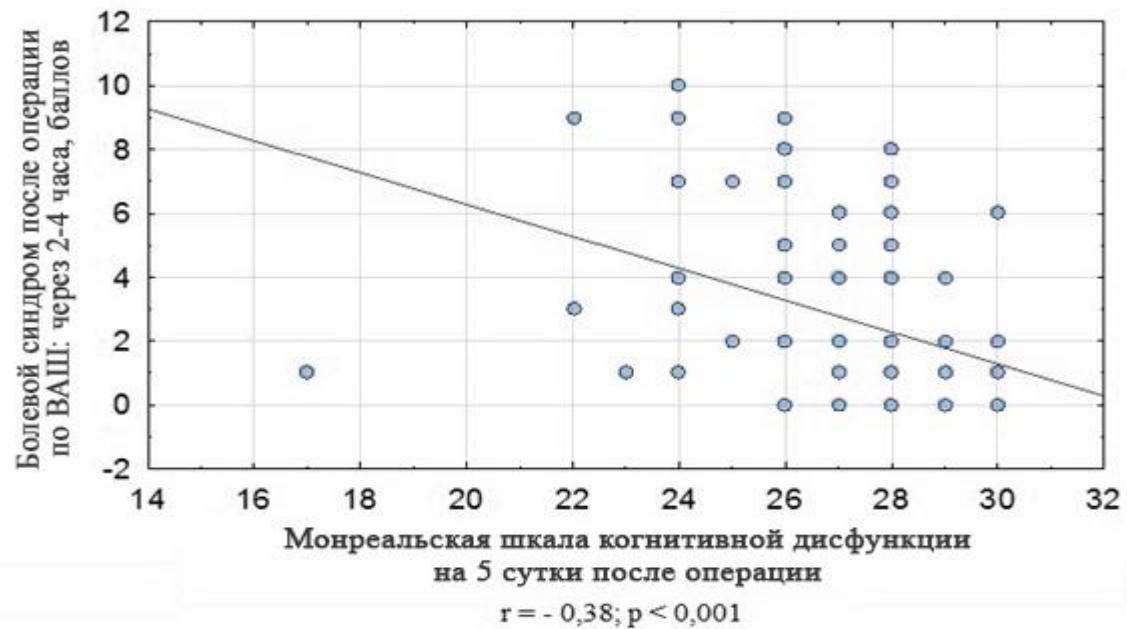


Рисунок 13 — Взаимосвязь между степенью выраженности болевого синдрома в первые 2-4 часа после операции и когнитивным статусом по Монреальской шкале когнитивной дисфункции.

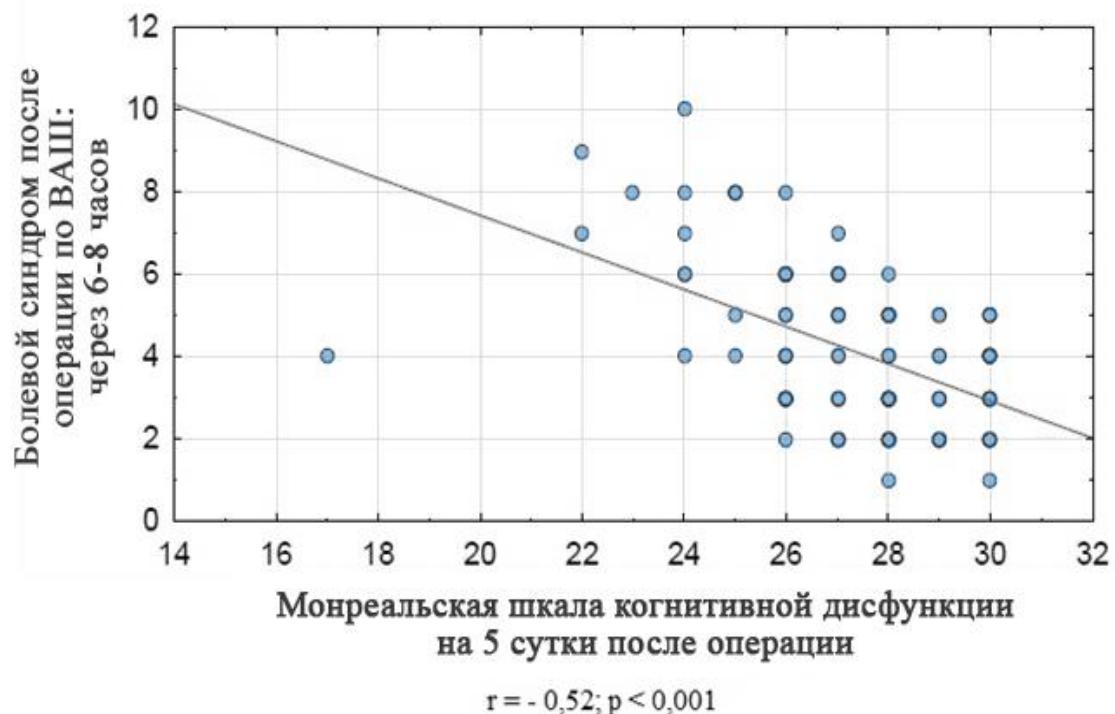


Рисунок 14 — Взаимосвязь между степенью выраженности болевого синдрома через 6-8 часов после операции и когнитивным статусом по Монреальской шкале когнитивной дисфункции.

Таким образом, анализируя данные, представленные на рисунках 13 и 14, можно утверждать, что чем выше показатели боли по ВАШ, тем более низкие показатели когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной дисфункции.

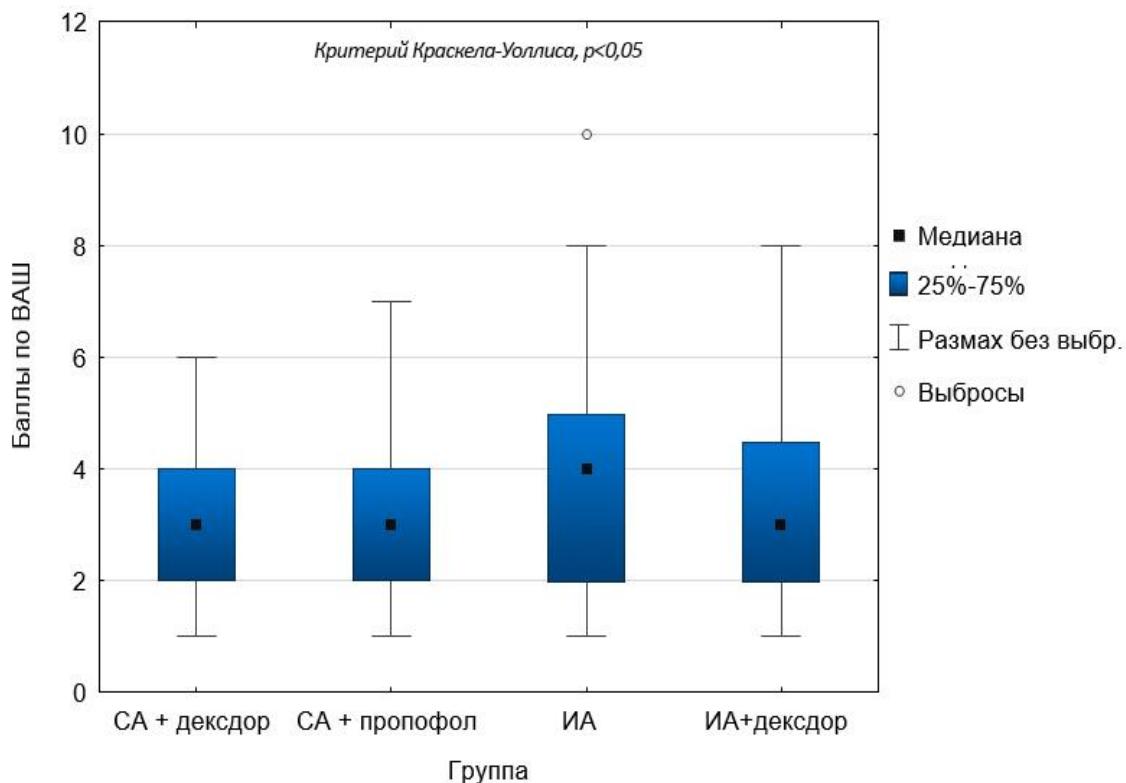


Рисунок 15 — Интенсивность болевого синдрома по ВАШ через 6-8 часов после операции.

На рисунке 15 продемонстрирована выраженность послеоперационной боли в группах. Интенсивность боли в баллах по ВАШ через 6-8 часов после операции составила в I группе 4,0 [2,0; 5,0], во II группе – 3,0 [2,0; 4,0], в III группе – 3,0 [2,0; 4,0], в IV группе – 3,0 [2,0; 4,3],  $p < 0,05$ . В более позднем периоде статистически значимой разницы между группами в выраженности болевого синдрома, а также корреляции с показателями нейropsихологического тестирования обнаружено не было.

Длительность оперативного вмешательства (критерий Краскела-Уоллиса,  $p = 0,34$ ; медианный тест,  $p = 0,41$ ) статистически не отличалась в группах

исследования. Продолжительность операции в минутах составила в I группе 100,0 [85,0; 115,0], во II группе – 90,0 [80,0; 95,0], в III группе – 90,0 [80,0; 110,0], в IV группе – 95,0 [85,0; 110,0]. При этом, отмечено влияние длительности операции на показатели когнитивных функций - более 70% случаев ПОКД были зарегистрированы у пациенток, продолжительность операции у которых превышала 95 минут. Графическое отображение взаимосвязи между длительностью операции и развитием ПОКД показано на рисунках 16 и 17.

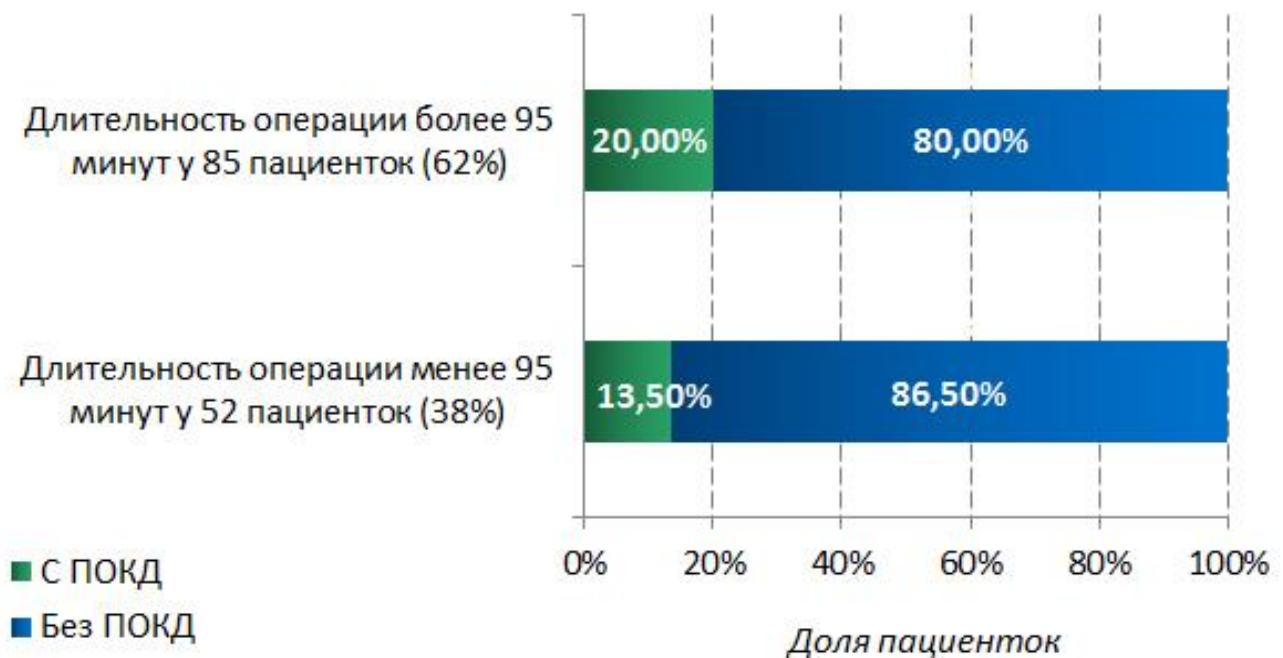


Рисунок 16 — Влияние длительности операции  
на развитие ПОКД ( $p<0,05$ ).

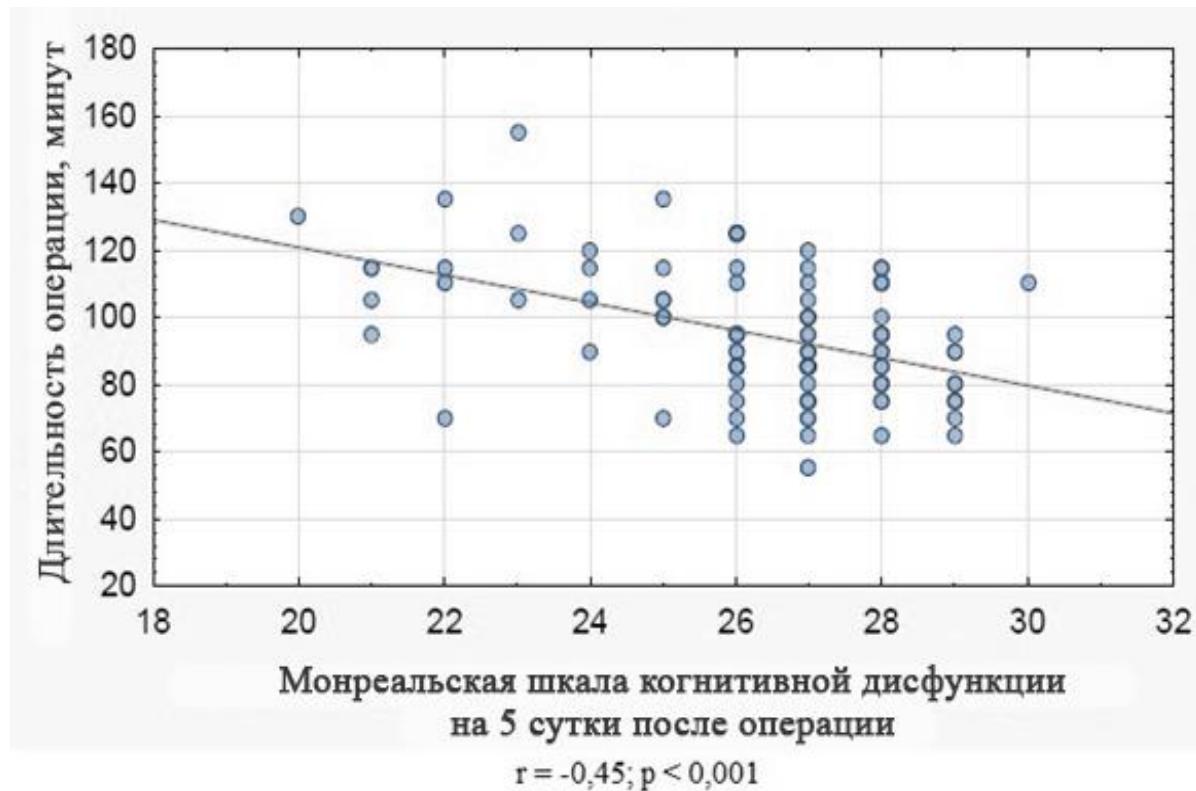


Рисунок 17 — Взаимосвязь между длительностью операции и когнитивным статусом по Монреальской шкале.

Статистически значимых различий по объему кровопотери (мл/кг массы тела) обнаружено не было (критерий Краскела-Уоллиса,  $p = 0,57$ ; медианный тест,  $p = 0,72$ ). Влияния объема кровопотери на развитие ПОКД не выявлено ( $p = 0,63$ ).

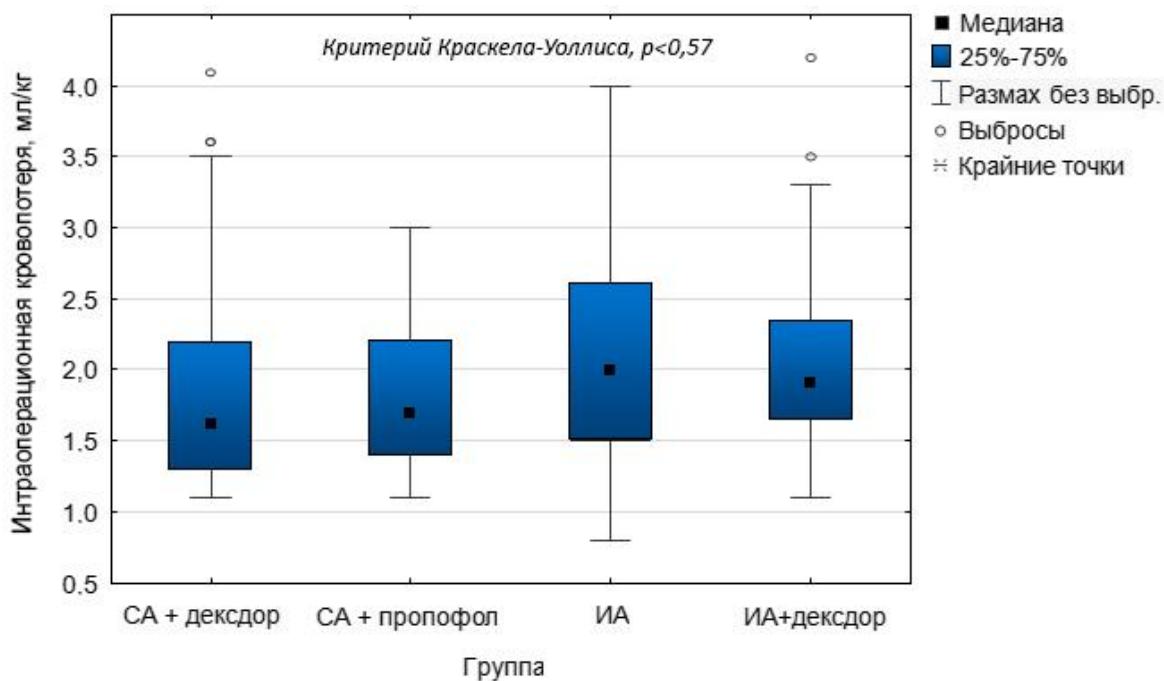


Рисунок 18 — Интраоперационная кровопотеря в исследуемых группах.

Гемодинамические показатели, а также показатели сатурации, BIS-мониторинга во всех группах находились в пределах допустимых значений, существенных перепадов АД не наблюдалось, вазопрессорная и инотропная поддержка не потребовалась ни в одной группе. Статистически значимой разницы между группами по гемодинамическим показателям обнаружено не было (критерий Краскела-Уоллиса  $p = 0,10$ ; медианный тест,  $p = 0,26$ ), хотя в I группе регистрировались более низкие, но статистически не значимые, показатели среднего систолического АД. Влияния показателей АД, ЧСС на частоту развития ПОКД не обнаружено. Показатели АД и ЧСС представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений в группах клинических наблюдений

Показа- тели	Группы	Измерение		
		до начала анестезии	выделение матки	после пробуждения в операционной
САД, мм рт.ст.	I группа ИА (n = 34)	134,2 [118,0;138,0]	101,8 [88,0;108,0]	120,6 [111,0;130,0]
	II группа СА +пропофол (n = 34)	142,4 [112,0;139,0]	112,2 [92,0;106,0]	127,2 [114,0;125,0]
	III группа СА +дексмедетомидин (n = 37)	144,1 [120,0;141,0]	108,1 [90,0;110,0]	120,9 [112,0;125,0]
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	131,6 [114,0;135,0]	107,2 [94,0;115,0]	128,3 [110,0;121,0]
ДАД, мм рт.ст.	I группа ИА (n = 34)	77,3 [62,0;78,0]	51,1 [47,0;59,0]	61,6 [55,0;77,0]
	II группа СА + пропофол (n = 34)	79,2 [68,0;82,0]	54,1 [45,0;61,0]	65,4 [59,0;71,0]
	III группа СА + дексмедетомидин (n = 37)	78,4 [68,0;88,0]	56,2 [43,0;61,0]	62,8 [61,0;79,0]
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	74,9 [66,0;81,0]	55,4 [47,0;64,0]	66,7 [62,0;80,0]
ЧСС, уд. в минуту	I группа ИА (n = 34)	88,4 [75,0;98,0]	65,7 [55,0;78,0]	74,4 [62,0;84,0]
	II группа СА + пропофол (n = 34)	85,2 [76,0;88,0]	55,8 [50,0;68,0]	72,5 [60,0;78,0]
	III группа СА + дексмедетомидин (n = 37)	89,46 [74,0;95,0]	59,9 [52,0;65,0]	70,1 [62,0;73,0]
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	84,1 [76,0;92,0]	63,9 [58,0;72,0]	70,2 [65,0;75,0]
Примечания: показатели представлены в виде Me [25%;75%]; статистически значимой разницы по указанным показателям между группами не было, p >0,05 по всем параметрам. Значение р было рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста.				

Таким образом, установлено, что предоперационными факторами риска являются хронический болевой синдром, тревога и депрессия перед операцией. Из интраоперационных факторов доказано влияние общей анестезии, длительности операции более 95 мин. В послеоперационном периоде статистически значимо повышает риск развития ПОКД болевой синдром более 6 баллов по ВАШ в первые 8 часов после операции.

### **3.3 Частота и распределение когнитивных расстройств у пациенток исследуемых групп**

Результаты нейропсихологического тестирования показали, что до операции между группами не было обнаружено статистически значимых различий в когнитивном статусе по шкале MMSE (критерий Краскела-Уоллиса,  $p = 0,70$ ; медианный тест,  $p = 0,71$ ), Монреальской шкале когнитивной дисфункции (критерий Краскела-Уоллиса,  $p = 0,23$ ; медианный тест,  $p = 0,44$ ), батареи лобной дисфункции (критерий Краскела-Уоллиса,  $p = 0,57$ ; медианный тест,  $p = 0,72$ ). Показатели когнитивного статуса по всем шкалам находились в пределах нормы.

В раннем послеоперационном периоде частота ПОКД в общей группе клинических наблюдений составила 17,5% (24 пациентки), из них 26,4% (9 женщин) – I группа, 17,65% (6 женщин) – II группа и 8,1% (3 женщины) - III группа, 17,1% (6 женщин) – IV группа. Динамика показателей нейропсихологического тестирования представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Динамика показателей нейропсихологического тестирования в группах клинических наблюдений

Показатели, баллы	Группы	Этапы тестирования		
		исходно	1 сутки после операции	5 сутки после операции
Шкала MMSE	I группа ИА (n = 34)	27,56 ± 1,48	24,34 ± 2,12*	27,1 ± 1,76**
	II группа СА + пропофол (n = 34)	28,14 ± 1,51	25,12 ± 1,44*	25,97 ± 1,48**
	III группа СА + дексмедетомидин (n = 37)	27,56 ± 1,62	26,1 ± 1,32*	27,1 ± 1,34**
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	28,23 ± 1,15	25,74 ± 2,12*	26,85 ± 1,33**
Шкала MOCA	I группа ИА (n = 34)	28,44 ± 1,73	22,92 ± 1,88*	26,51 ± 1,46**
	II группа СА + пропофол (n = 34)	28,11 ± 1,45	23,45 ± 1,24*	26,88 ± 1,34**
	III группа СА + дексмедетомидин (n = 37)	28,14 ± 1,71	25,84 ± 1,13*	28,1 ± 1,41**
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	27,12 ± 1,94	25,22 ± 1,21*	26,89 ± 1,42**
Шкала FAB	I группа ИА (n = 34)	17,88 ± 1,11	16,23 ± 1,65*	17,45 ± 1,32**
	II группа СА + пропофол (n = 34)	17,08 ± 1,23	16,38 ± 1,14*	16,98 ± 1,17**
	III группа СА + дексмедетомидин (n = 37)	17,42 ± 1,44	16,37 ± 1,12*	17,07 ± 1,1**
	IV группа ИА + дексмедетомидин (n = 32)	17,27 ± 1,36	16,22 ± 1,44*	16,95 ± 1,08**

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ ; статистически значимой разницы по всем шкалам до операции между группами не было,  $p > 0,05$ ; в послеоперационном периоде была обнаружена статистически значимая разница между группами,  $p < 0,05$ , \* - между исходными результатами и на 1 сутки после операции, \*\* - между результатами на 1 и 5 сутки после операции.

Согласно результатам, представленным в таблице 8, на 5 сутки показатели нейропсихологического тестирования были выше по сравнению с показателями на 1 сутки, что указывает на восстановление когнитивных функций у части пациенток. Следует отметить, что оценка когнитивного статуса на 1 сутки после операции проводилась после исключения остаточного действия препаратов для анестезии и обезболивания. ПОКД на 1 сутки послеоперационного периода выражалась преимущественно в виде нарушения внимания, снижения скорости реакции и краткосрочной памяти. На 5 сутки сохранялись нарушения внимания и краткосрочной памяти с восстановлением скорости реакции. Графическое изображение динамики показателей когнитивного статуса представлено на рисунках 19, 20, 21, 22.

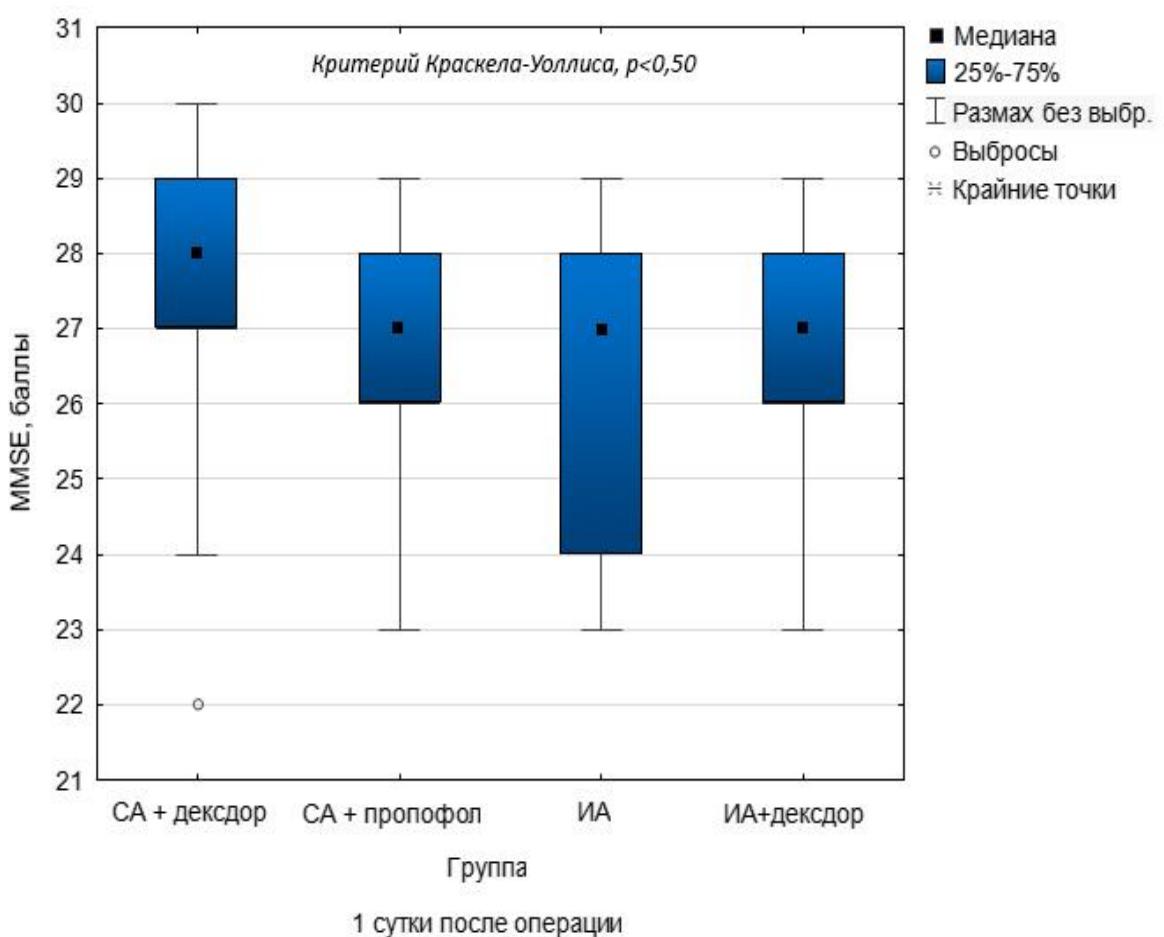


Рисунок 19 — Показатели когнитивного статуса по шкале MMSE на 1 сутки после операции.

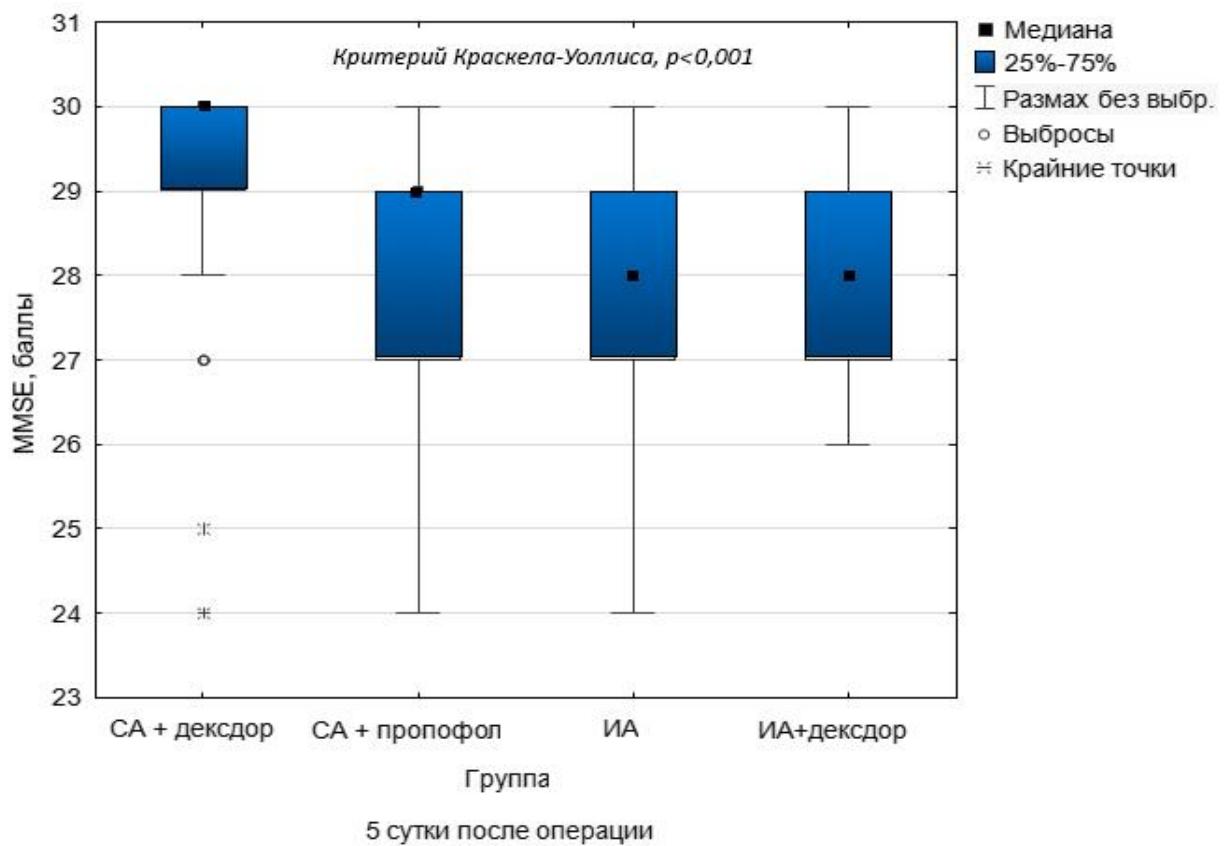


Рисунок 20 — Показатели когнитивного статуса по шкале MMSE на 5 сутки после операции.

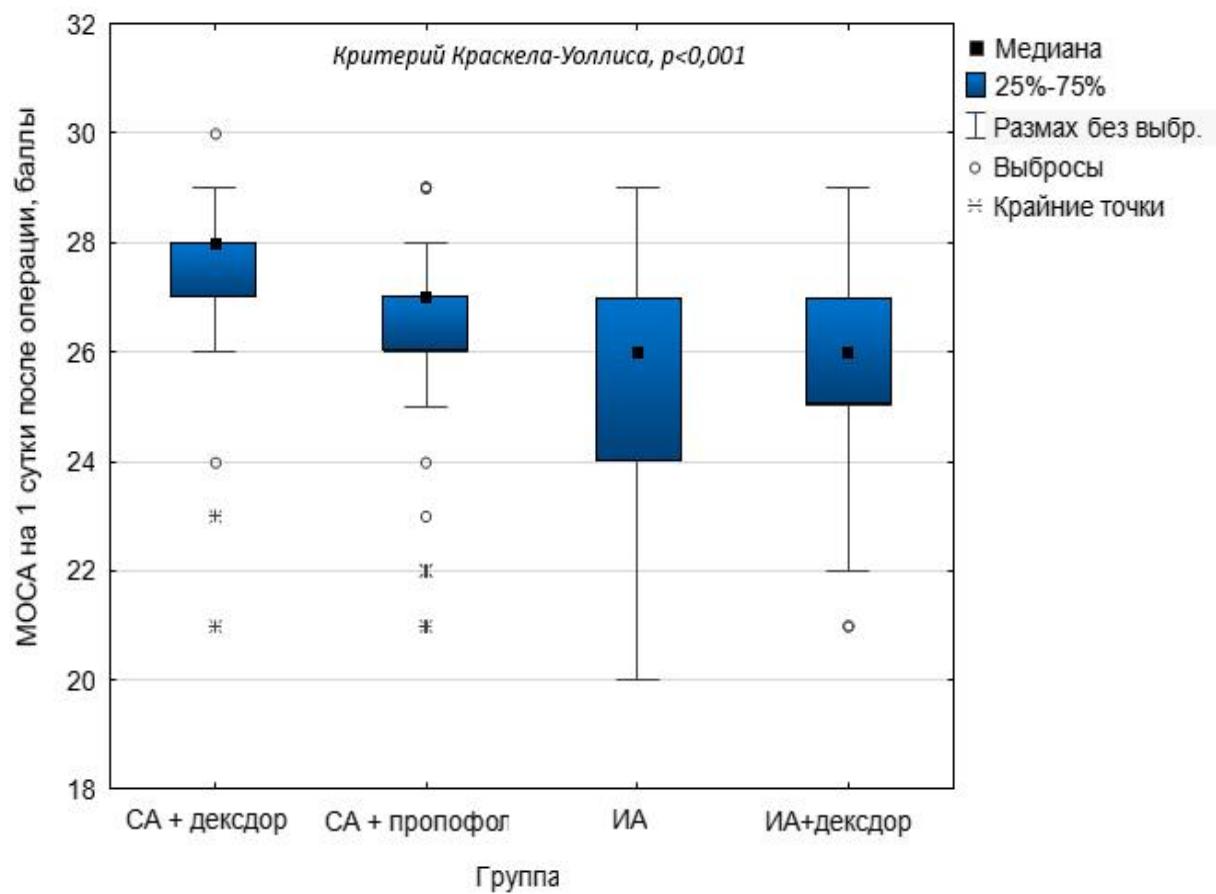


Рисунок 21 — Показатели когнитивного статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции на 1 сутки после операции.

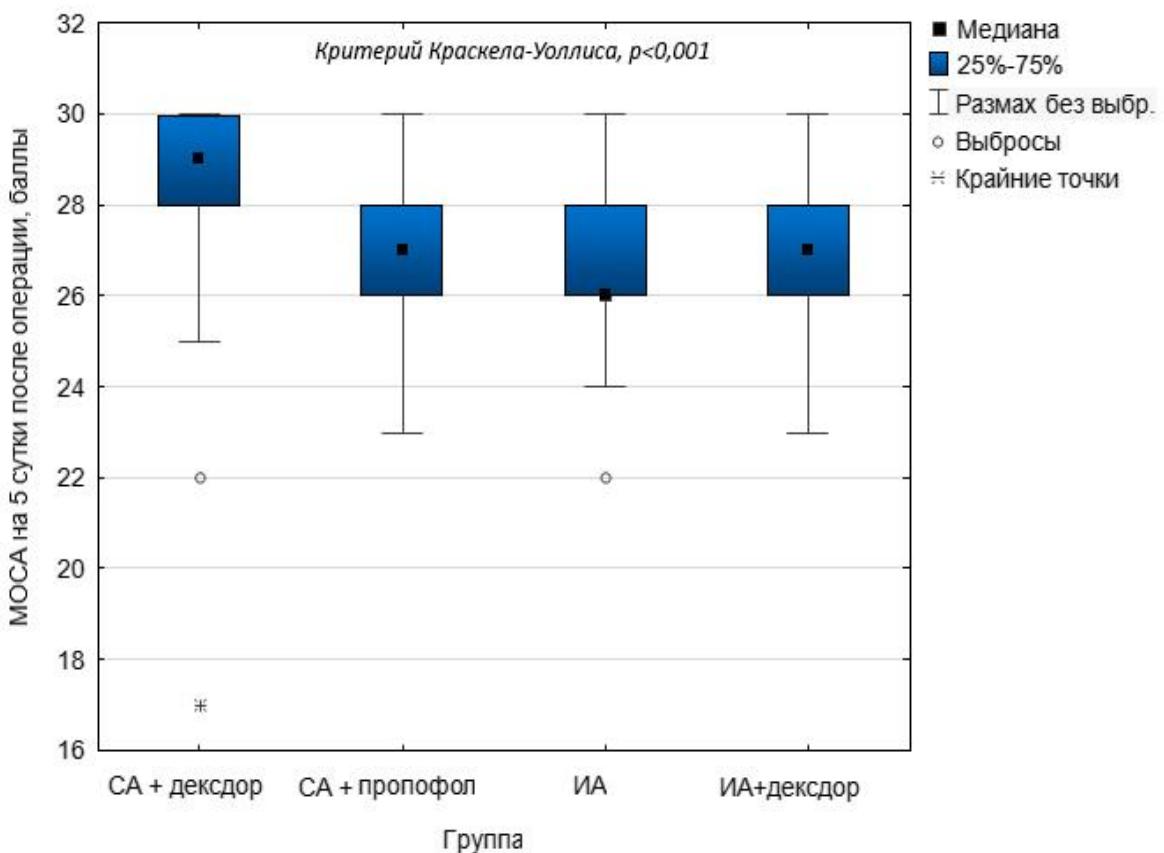


Рисунок 22 — Показатели когнитивного статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции на 5 сутки после операции.

Результаты исследования демонстрируют выраженное снижение показателей нейропсихологического тестирования на 1 сутки и улучшение показателей на 5 сутки послеоперационного периода. Кроме того, в ходе исследования выявлена и продемонстрирована статистически значимая разница в частоте ПОКД между группами клинических наблюдений.

### **3.4 Влияние вида анестезии на течение послеоперационного периода у пациенток гинекологического профиля**

Одной из задач нашего исследования являлось определение зависимости частоты ПОКД от вида анестезиологического обеспечения. В результате анализа полученных данных, ранняя ПОКД была зарегистрирована у 24 (17,5%) пациенток, при этом чаще когнитивные нарушения встречались в I группе

ингаляционной анестезии – у 9 (26,4%) женщин. У 6 пациенток (17,6% для II группы и 17,1% для IV группы) развилась ПОКД в группе спинальной анестезии с седацией пропофолом и в группе ингаляционной анестезии с внутривенной инфузией дексмедетомидина. Наименьшая заболеваемость ПОКД отмечалась в группе спинальной анестезии с седацией дексмедетомидином – у 3 (8,1%) пациенток. На рисунке 23 продемонстрировано влияние вида анестезии на развитие ПОКД.

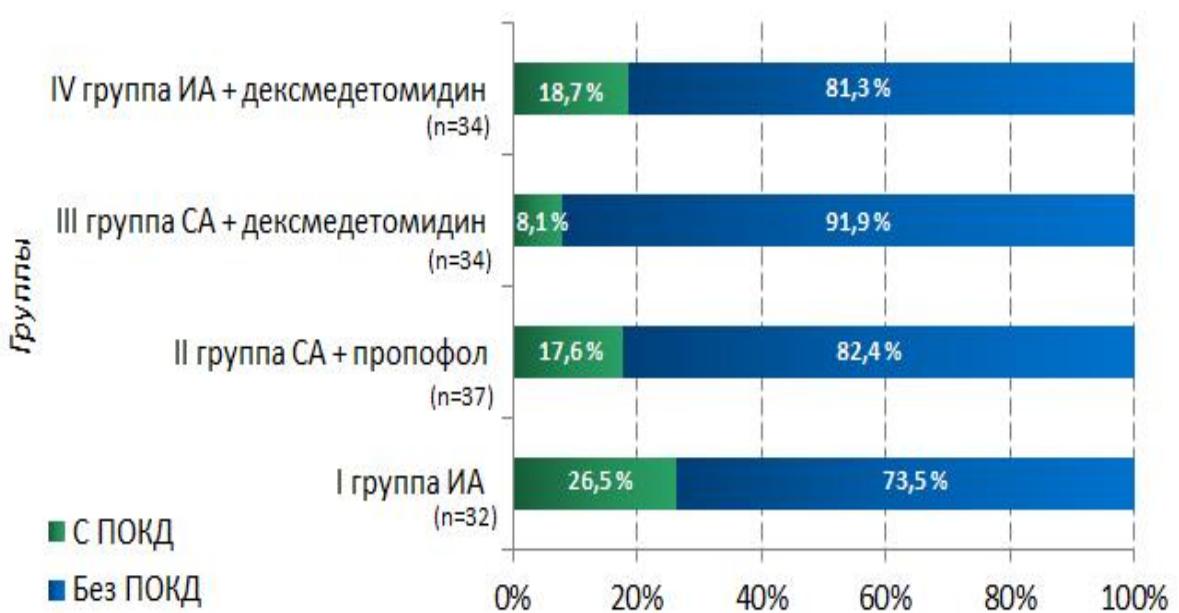


Рисунок 23 — Влияние вида анестезии на развитие ПОКД.

Результаты исследования показали, что добавление продленной инфузии дексмедетомидина к ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенным введением фентанила позволяет уменьшить риск развития ПОКД. Кроме того, продленная инфузия дексмедетомидина позволила уменьшить общую дозу фентанила и сократить время пробуждения после операции. Так, статистически значимо меньший интраоперационный расход фентанила был в IV группе – 2,4 [2,00; 2,8] по сравнению с I – 2,9 [2,70; 3,20] мкг/кг\*час ( $p<0,005$ ), что представлено на рисунке 24.

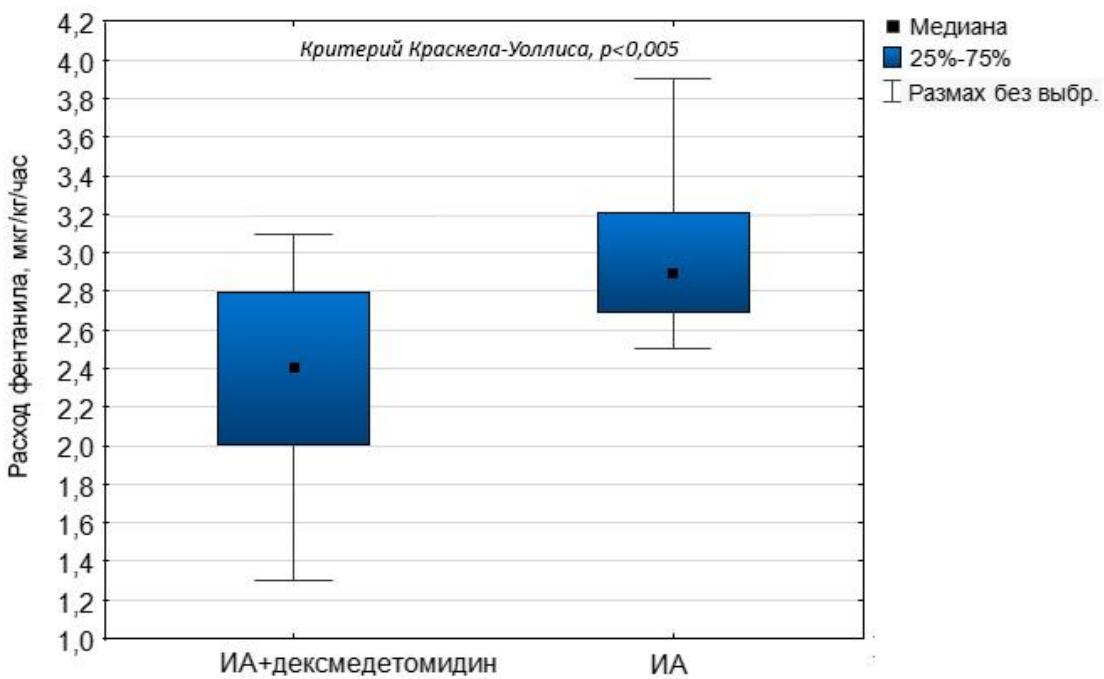


Рисунок 24 — Интраоперационный расход фентанила (мкг/кг/час) в группах общей анестезии.

Помимо вышеизложенного, вариант анестезиологического обеспечения повлиял на вид обезболивания в послеоперационном периоде. Все пациенты после операции в целях обезболивания получали кеторолак и парацетамол. При необходимости назначали трамадол или промедол. Зарегистрирована разница в потребности назначения опиоидных аналгетиков в послеоперационном периоде. Пациенткам, которых оперировали в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и СА с седацией пропофолом, в большей степени требовались опиоиды после операции, о чем свидетельствуют данные таблицы 9.

Таблица 9 — Влияние вида анестезии на потребность в опиоидах после операции

Группа	Количество пациенток, которым потребовались опиоиды в течение 1 суток после операции
I – ИА	29 (85,3%)
II – СА+пропофол	21 (61,7%)
III – СА+дексмедетомидин	12 (32,5%)
IV – ИА+дексмедетомидин	19 (59,3%)

Были обнаружены статистически значимые различия в продолжительности госпитализации между группами. Пациенткам, которых оперировали в условиях общей анестезии, потребовался более длительный этап лечения в условиях круглосуточного стационара, в то время как пациенток групп регионарной анестезии раньше перевели на лечение в условиях дневного стационара. Длительность госпитализации представлена на рисунке 25.

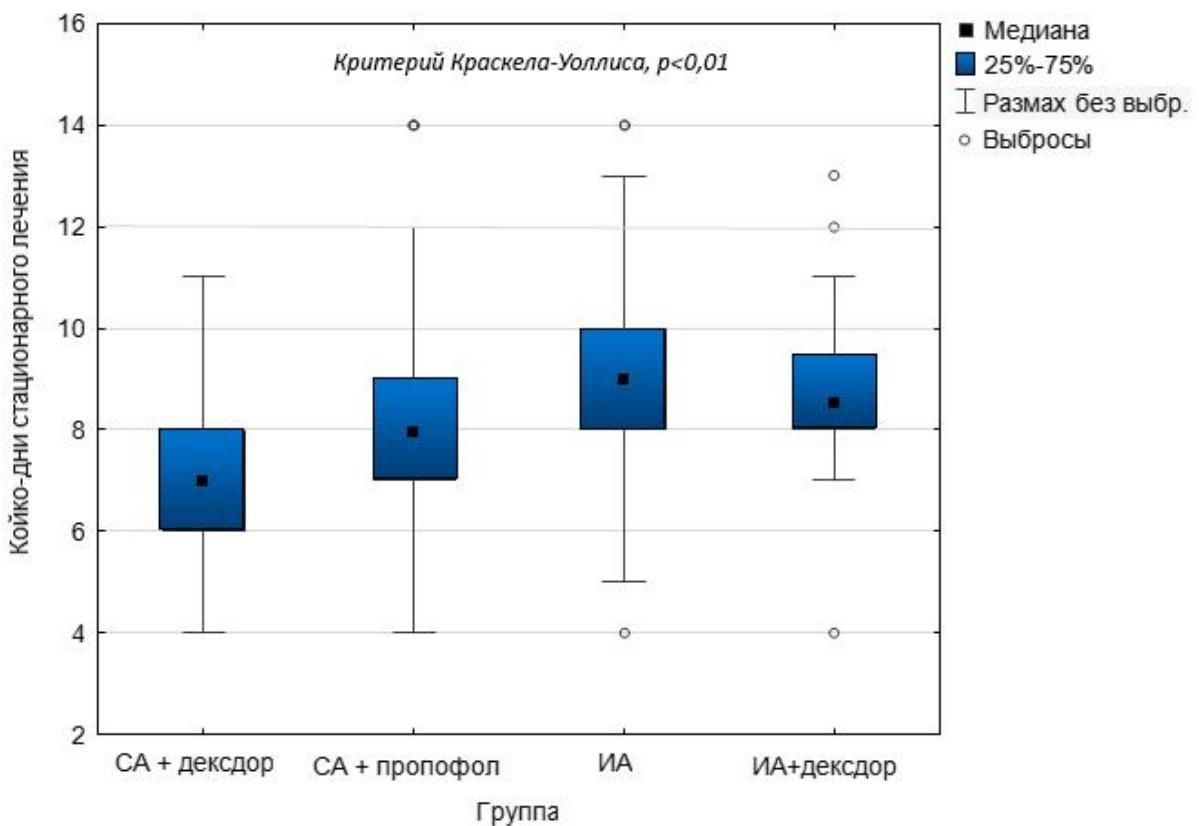


Рисунок 25 — Продолжительность госпитализации в общей группе исследования.

Таким образом, менее неблагоприятное влияние на когнитивные функции оказывает спинальная анестезия с седацией дексмедетомидином. Ингаляционная анестезия сопровождается высокой частотой ранней ПОКД, при этом сочетание ингаляционной анестезии севофлураном и продленной инфузиией фентанила и дексмедетомидина снижает риск развития ПОКД и потребность в опиоидах в интра – и послеоперационном периодах. Кроме того, регионарные методики анестезии позволяют сократить сроки госпитализации.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ результатов опроса врачей анестезиологов-реаниматологов различных регионов Российской Федерации показал отсутствие систематизированных знаний и подходов к профилактике, лечению и диагностике когнитивных нарушений, связанных с операцией и анестезией. В тоже время, выявлена чрезвычайная актуальность исследуемой проблемы в профессиональной среде, что обуславливает необходимость дальнейшего исследования способов профилактики и лечения ПОКД, сроков и методов нейропсихологического тестирования с последующей разработкой рекомендаций и протоколов.

Согласно результатам опроса более 80% респондентов придают важное значение проблеме когнитивных расстройств в послеоперационном периоде. Коллеги из Швеции также продемонстрировали заинтересованность анестезиологического сообщества в сохранении когнитивных функций. Так, согласно опубликованным результатам опроса, 69% шведских анестезиологов и медсестер-анестезистов сочли важным риск развития ПОКД. Помимо этих данных, 87,6% португальских анестезиологов считают необходимым учитывать выбор метода анестезии в зависимости от риска развития НКР, а 58,9% обеспокоены риском когнитивных нарушений у пациентов после операции. Таким образом, результаты настоящего исследования коррелируют с общемировой тенденцией изучения стратегий снижения риска нежелательных психоневрологических событий в периоперационном периоде [52, 146].

Целесообразность дооперационного тестирования когнитивных функций обусловлена защитой от возможных исковых заявлений и необоснованной диагностики ПОКД у пациентов с исходной энцефалопатией, определением варианта общения с пациентом и его родственниками. Учитывая загруженность врачей анестезиологов-реаниматологов, возможно необходимо решение вопроса о целесообразности создания мультидисциплинарной команды с участием психолога (невролога, психиатра и т.д.) в стационарах, где выполняются

длительные и травматичные оперативные вмешательства, сопровождающиеся высоким риском развития ПОКД в послеоперационном периоде. Кроме того, создание мультидисциплинарной команды может улучшить результаты лечения и реабилитации, а также сократить сроки госпитализации [23, 12]. Целесообразность лабораторной диагностики ПОКД в рутинной практике продолжает обсуждаться во всем мире [2]. На сегодня это направление развивается преимущественно в научных целях, что подтверждается и результатами нашего опроса. Принимая во внимание, что среди ответов врачей встречались указания на симптомы, не свойственные ни ПОКД, ни ПОД, требуется повышение эрудиции врачей путем совершенствования учебных программ, курсов повышения квалификации и выделения секций на научно-практических мероприятиях, посвященных психоневрологическим событиям, которые не всегда обусловлены, но могут быть связаны с операцией и анестезией.

Возможности нивелировать риск неблагоприятных событий после операции и анестезии путем выбора анестезиологической тактики обусловливают актуальность определения факторов риска ПОКД у различных категорий пациентов. В связи с чем одной из задач нашего исследования было определение факторов риска развития ранней ПОКД у женщин среднего возраста после ампутации матки.

Результаты исследования показали, что хронический болевой синдром до операции, обусловленный основным заболеванием, повышает риск развития ПОКД. Единого мнения о временнóм критерии хронического болевого синдрома на сегодня не существует, однако Международная ассоциация по изучению боли рекомендует определять хроническую боль, длиющуюся более 3 месяцев. С учетом клинических и экспериментальных данных когнитивные расстройства связывают с эмоционально-мотивационными характеристиками боли, а также с сенсENSORНО-дискриминативными свойствами (конкретнее, с интенсивностью), но в меньшей степени.

Продолжаются исследования специфики нейропластичности при хронизации боли [22]. Влияние хронической боли, связанной с гинекологическим заболеванием, на частоту ПОКД в отечественной и зарубежной практике изучено недостаточно. Анализ результатов показал взаимосвязь хронической боли у женщин с миомой матки и ПОКД. Так, ПОКД развивается более чем в 10 раз чаще при наличии хронического болевого синдрома. Данные нашего исследования согласуются также с результатами, полученными в ходе исследований пациентов другого профиля, и опубликованными в доступных источниках [33, 58, 158, 178].

В процессе нашего исследования также проводилась оценка влияния предоперационной тревоги и депрессии на частоту ранней ПОКД. Если боль еще упоминается пациентами в качестве жалобы, то на наличие тревоги и депрессии редко обращают внимание, хотя при использовании специальных шкал эти нарушения выявляются у большого числа женщин с миомой матки (тревога у 41,6%, депрессия у 15,3%). Используемую в данном исследовании госпитальную шкалу тревоги и депрессии можно рекомендовать в связи с ее высокой чувствительностью и специфичностью, кроме того, обследование занимает немного времени, что важно в период предоперационной подготовки больного.

Предполагается, что тревога может способствовать активации стрессорных систем, которые направлены на защиту организма от повреждающих факторов. Известно, что развитие тревоги и депрессии сопровождается усилением продукции гормонов, что вызывает дисбаланс биохимических процессов в головном мозге [19]. Результаты нашего исследования показали влияние клинически значимой предоперационной тревоги и депрессии на развитие ранней ПОКД у женщин гинекологического профиля, что соответствует данным других исследований, хотя взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств перед операцией и ПОКД в доступной литературе представлена немногочисленными публикациями [16, 18, 19, 114].

Анализ результатов настоящего исследования выявил влияние послеоперационной боли интенсивностью более 6 баллов по 10-балльной шкале в

первые 8 часов после операции на развитие ПОКД, была отмечена корреляция выраженной боли с низкими показателями когнитивных функций. По данным литературы, послеоперационная боль в гинекологии является актуальной проблемой в практике анестезиологов, требующей оптимизации существующих и создания новых алгоритмов лечения [30].

Результаты нашего исследования показали, что выраженная послеоперационная боль влияет не только на удовлетворенность оказанием медицинской помощи, но также увеличивает риск НКР. Интересным представляется то, что выявлена корреляция ПОКД и выраженности боли только в первые 8 часов послеоперационного периода. Интенсивность боли в более поздние сроки не влияла на частоту возникновения ПОКД. Кроме того, не было статистически значимой разницы в интенсивности боли между группами с различными вариантами анестезии через 8 часов после операции и более.

Таким образом, первые 8 часов после операции являются наиболее уязвимым периодом, требующим адекватного обезболивания. В доступных публикациях встречаются описания взаимосвязи послеоперационной боли и когнитивных функций, что согласуется с результатами нашей работы, однако недостаточно исследований этой корреляции у женщин после гистерэктомии, а также влияния боли в разные временные промежутки послеоперационного периода [81, 152, 160].

В ходе настоящего исследования была доказана взаимосвязь длительности операции ампутации матки и НКР, что можно, вероятно, объяснить и большей травматичностью вмешательства и, соответственно, более длительной анестезией. У 20% пациенток, длительность операций которых превышала 95 минут, была диагностирована ранняя ПОКД. Данный фактор является трудно управляемым, особенно в случаях, когда малоинвазивные эндоскопические и роботизированные оперативные техники невозможны. Отечественными учеными также доказана взаимосвязь длительности операции и когнитивных функций у пациентов пожилого возраста [40].

В настоящем исследовании не было выявлено статистически значимой связи между интраоперационными показателями гемодинамики и частотой ранней ПОКД.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение задачи по определению частоты и динамики ранней ПОКД в группах клинических наблюдений. Частота ранней ПОКД в общей группе составила 17,5%. Несмотря на то, что преобладает число работ, посвященных НКР в кардиохирургической практике, встречаются исследования когнитивной сферы после гинекологических операций отечественных ученых, однако численность их невелика.

Одна из работ посвящена изучению НКР у женщин пожилого возраста [20]. Авторы упомянутой работы не выявили взаимосвязь когнитивных расстройств в послеоперационном периоде с видом анестезии, что возможно обусловлено тем фактом, что пожилой возраст является независимым и немодифицируемым предиктором ПОКД, и другие факторы становятся менее значимыми [150]. Данные частоты встречаемости ПОКД в другом исследовании с участием женщин среднего возраста, трудно сопоставить с нашими результатами, так как пациентки были оперированы по поводу рака тела или шейки матки, что не могло не повлиять на результаты. Кроме того, в этом исследовании авторы успешно применяли медикаментозную профилактику когнитивных расстройств глиатилином [38].

Анализируя результаты отечественных исследований, можно утверждать, что сопоставление эпидемиологических данных НКР не может быть корректным с связи с различными методами и сроками диагностики, различными подходами к анестезиологическому обеспечению и профилактике когнитивных нарушений. Вместе с тем, целесообразность диагностики ранней ПОКД не вызывает противоречий, так как когнитивные нарушения в раннем послеоперационном периоде представляются ведущим фактором риска долгосрочных расстройств когнитивной сферы и «преждевременной» деменции, которая, в свою очередь, является причиной наиболее тяжелых когнитивных расстройств,

сопровождающихся дезадаптацией пациентов в профессиональной и социально-бытовой сферах жизни [149].

Одним из противоречивых и обсуждаемых вопросов является влияние анестезии на частоту НКР. Многочисленные публикации отечественных и зарубежных ученых показывают различные результаты [36, 83, 120, 164]. При интерпретации данных настоящего исследования, было выявлено влияние анестезии на частоту послеоперационных когнитивных нарушений, что согласуется с результатами большинства других исследований. В наше исследование были включены женщины среднего возраста с небольшим числом сопутствующих заболеваний в стадии компенсации и минимальным перечнем доказанных предикторов ПОКД с целью более достоверной оценки влияния анестезиологической тактики на когнитивную сферу пациенток. Кроме того, у всех пациенток использовался мониторинг глубины анестезии, позволяющий исключить эпизоды чрезмерно глубокой анестезии и интранаркозного пробуждения.

Самая высокая частота ПОКД была зарегистрирована в группе общей анестезии, где для индукции и потенцирования использовался севофлуран. Также в этой группе отмечался наибольший квартильный разброс показателей нейропсихологического тестирования, что может быть связано с индивидуальным ответом на анестезию, не связанным с действиями врача и факторами риска. Различные результаты в доступной литературе при сравнении ингаляционных и внутривенных анестетиков, видимо, связаны с этим явлением [54, 91, 123, 161, 192].

Комбинирование продленной инфузии дексмедетомидина с ингаляционной анестезией севофлураном и внутривенным введением фентанила позволяет снизить частоту ПОКД и рекомендуется в случае наличия у пациентов большого перечня факторов риска, позволяя улучшить показатели когнитивных функций после операции. Кроме того, дополнительная инфузия дексмедетомидина позволяет снизить потребность в опиоидах и ингаляционных анестетиках, уменьшение суммарной дозы которых также благоприятно отражается на

когнитивном статусе, что продемонстрировано в других работах [41,62]. СА с седацией дексмедетомидином показала лучшие результаты, включая не только наименьшее число когнитивных расстройств после операции, но также исключившая «присутствие пациента» на операции, то есть пребывание в ясном сознании, что тревожит многих больных перед операцией.

Большой перечень положительных эффектов дексмедетомидина не лишает его недостатков. Наиболее частым неблагоприятным событием при использовании дексмедетомидина в нашем исследовании было развитие брадикардии без гемодинамической значимости. Другие авторы отмечают аналогичные положительные, а также нежелательные эффекты дексмедетомидина у различных категорий пациентов [55, 88, 100, 115]. Однако встречаются работы, в которых авторы считают сомнительным использование дексмедетомидина для профилактики НКР [87].

Результаты нашего исследования согласуются с результатами отечественных ученых о благоприятном влиянии РА, в частности эпидуральной и спинально-эпидуральной, а также ее сочетания с ОА в виде уменьшения частоты ПОКД. Однако наличие противопоказаний может ограничивать применение регионарных методик анестезии [8, 42].

Были выявлены статистически значимые различия между группами в продолжительности стационарного лечения. Общемировая тенденция сокращения сроков госпитализации, использования протоколов «Fast track surgery» и малотравматичных оперативных доступов занимает лидирующие позиции во всех хирургических специальностях.

Тем не менее, открытые хирургические доступы при операциях остаются незаменимыми в большом числе случаев. Ранняя активация и сокращение сроков лечения в стационаре не только положительно влияют на психологическое состояние пациента, но и на фармакоэкономический фактор. В нашем исследовании раньше других удалось перевести на дневной стационар пациенток группы СА с седацией дексмедетомидином.

Наиболее длительный период стационарного лечения потребовался в группе ИА. Решение о переводе на дневной стационар принимал лечащий врач гинеколог после согласования с заведующей отделением гинекологии на основании лабораторно-инструментальных данных в сочетании с результатами клинического наблюдения. Кроме того, учитывались пожелания пациенток.

В процессе проведения исследования была решена задача по разработке индивидуальной анестезиологической тактики у пациенток, которым планируется операция по поводу миомы матки в объеме ампутации матки. На основании результатов выполненной работы нами разработана и адаптирована оптимальная анестезиологическая тактика, позволяющая снизить частоту ранней послеоперационной когнитивной дисфункции. Тактика выбора анестезиологического обеспечения представлена на рисунке 26.



Рисунок 26 — Схема анестезиологической тактики при выявлении факторов риска ПОКД.

Анестезиологу необходимо провести оценку когнитивного статуса у пациенток гинекологического профиля перед операцией, а также предоперационную диагностику тревоги, депрессии и хронического болевого синдрома с целью выявления факторов риска ПОКД. У пациенток, госпитализированных для ампутации матки, с высоким риском развития синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции (пожилой и старческий возраст, выраженная тревога и/или депрессия, хронический болевой синдром, неблагоприятный преморбидный фон, низкий уровень образования) и невозможностью применения лапароскопических и роботизированных малоинвазивных оперативных техник, целесообразно сделать выбор в пользу спинальной анестезии с седацией дексмедетомидином.

При отказе пациентки от регионарной анестезии, противопоказаниях или невозможности выполнить регионарную анестезию желательно дополнение общей ингаляционной анестезии продленным введением дексмедетомидина, которое следует начать за 15 минут до интубации в дозе 0,4 – 1,1 мкг/кг\*час и прекратить на этапе ушивания раны.

Предложенная тактика позволит улучшить течение послеоперационного периода и, соответственно, оптимизировать лечение женщин. Общая анестезия с продленной внутривенной инфузией дексмедетомидина при лапароскопической ампутации матки требует дополнительных исследований, в связи с тем, что дизайн настоящего исследования не включал изучение этого направления и не позволяет сделать вывод о целесообразности данной методики при малоинвазивных хирургических доступах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью настоящего исследования было снижение частоты синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции путем индивидуализации анестезиологического обеспечения у пациенток гинекологического профиля. Исследования отечественных и зарубежных авторов характеризуются противоречивыми результатами и различными подходами к диагностике и профилактике НКР, что послужило основанием для проведения настоящего исследования. Дизайн был одобрен Локальным этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете, Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. В исследование были включены 137 женщин среднего возраста, госпитализированных в клинику Ростовского государственного медицинского университета для операции в объеме ампутации матки, с учетом критериев, описанных во второй главе. Операции выполняли с использованием лапаротомного доступа по Пфенненштилю. Для достижения поставленной цели и решения задач были сформированы 4 клинические группы в зависимости от метода анестезии:

- I группа - ингаляционная эндотрахеальная анестезии севофлураном и продленным внутривенным введением фентанила (ИА), n=34;
- II группа - спинальная анестезия с седацией пропофолом (СА+пропофол), n=34;
- III группа - спинальная анестезия с седацией дексмедетомидином (СА+дексмедетомидин), n=37;
- IV группа - ингаляционная эндотрахеальная анестезии севофлураном с продленным внутривенным введением фентанила и дексмедетомидина (ИА+дексмедетомидин), n=32.

Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по возрасту, антропометрическим данным, исходному когнитивному статусу, продолжительности оперативного вмешательства.

Результаты исследования продемонстрировали снижение когнитивных функций во всех группах на 1 сутки после операции, при этом на 5 сутки послеоперационного периода показатели нейропсихологического тестирования улучшились, а у части пациенток вернулись к исходному уровню. Анализируя полученные данные, определено, что частота ранней ПОКД у женщин среднего возраста с благоприятным преморбидным фоном после ампутации матки может достигать 26,4% с самыми высокими показателями в группе анестезии севофлураном. При этом выявлено влияние анестезии на частоту ПОКД. Реже когнитивные нарушения обнаруживались в группе спинальной анестезии с седацией дексмедетomidином – 8,1%.

Анализ факторов риска послеоперационных когнитивных расстройств показал, что хронический болевой синдром повышал вероятность развития ранней ПОКД в 17 раз, тревога перед операцией более, чем в 10 раз, депрессия – более, чем в 20 раз.

После операции определяли интенсивность болевого синдрома. Наиболее высокие показатели по ВАШ были получены в группах ИА и СА+пропофол. Однако статистически значимые различия между исследуемыми группами были обнаружены только в первые 8 часов послеоперационного периода.

В наших наблюдениях продолжительность операции между группами статистически значимо не различалась и составила в среднем 90 минут. Тем не менее, выявлено, что длительность оперативного вмешательства, превышающая 95 минут, повышала риск развития ПОКД. Так, более 70% случаев ПОКД диагностированы у пациенток, оперированных в течение 95 минут и более.

Интраоперационная кровопотеря соответствовала среднестатистическим данным при аналогичных операциях. Существенной кровопотери ни у одной из пациенток не наблюдалось. Также не было выявлено статистически значимых различий по объему кровопотери между группами и влияния степени кровопотери на частоту развития ПОКД.

Анализ полученных данных не выявил статистически значимого влияния интраоперационных показателей гемодинамики на частоту послеоперационных

когнитивных расстройств. Во всех группах регистрировали снижение АД во время анестезии, однако, не превышающее 30% от исходного уровня. Гемодинамически значимых нарушений ритма не было ни у одной из пациенток, включенных в исследование.

Женщинам, оперированным в условиях ОА, экстубацию трахеи выполняли в операционной после восстановления адекватной спонтанной вентиляции и мышечного тонуса согласно тетраде Гейла. Пациенток, которым выполняли СА с внутривенной седацией, переводили из операционной после восстановления сознания до уровня, соответствующего не более 3 баллам по шкале Ramsay. Первые сутки послеоперационного периода все пациентки наблюдались в послеоперационной палате гинекологического отделения, где контролировали АД, ЧСС, температуру тела, лабораторные показатели, состояние послеоперационной раны, темп мочеотделения и оценивали выраженность болевого синдрома по ВАШ с последующей коррекцией. В целях обезболивания все пациентки получали парентерально кеторолак и парацетамол. При необходимости назначали опиоидные аналгетики.

Осложнений в послеоперационном периоде не было ни в одной группе. Продолжительность госпитализации в условиях круглосуточного стационара составила в среднем 7-9 дней, при этом более длительный период был в группах общей анестезии. При благоприятном течении послеоперационного периода и желании пациентки, лечащим врачом гинекологом совместно с заведующей отделением гинекологии принималось решение о переводе женщины на лечение в условиях дневного стационара.

На основании полученных результатов научно обоснован, апробирован и предложен новый подход к анестезиологическому обеспечению операций ампутации матки с применением лапаротомного доступа по Пфенненштилю. Предложенный план позволяет улучшить результаты хирургического лечения миомы матки и включает следующие этапы:

## **Предоперационный период**

Консультация пациентки врачами гинекологом и анестезиологом-реаниматологом на догоспитальном этапе с целью определения объема предоперационного обследования и подготовки к операции.

Стандартный осмотр врачом анестезиологом-реаниматологом перед операцией, включающий нейропсихологическое тестирование, выявление клинически значимой тревоги и депрессии, наличия хронической тазовой боли. Определение показаний и противопоказаний к регионарным методикам анестезии и обсуждение с пациенткой рекомендуемого метода анестезиологического обеспечения.

## **Интраоперационный период**

Проведение анестезиологического обеспечения согласно схемам, описанным во 2 главе с учетом результатов предоперационного обследования и контролем глубины анестезии. При невозможности выполнения спинальной анестезии с седацией дексмедетомидином проведение общей ингаляционной эндотрахеальной анестезии севофлураном с продленным внутривенным введением фентанила 100-300 мкг/час и дексмедетомидина в дозе 0,4 – 1,1 мкг/кг\*час, которое следует начать за 15 минут до интубации и прекратить на этапе ушивания послеоперационной раны.

## **Послеоперационный период**

Повторное нейропсихологическое тестирование на 1 и 5 сутки послеоперационного периода на фоне эффективного управления послеоперационной болью и ранняя активация пациенток с использованием современных реабилитационных методик.

Таким образом, задачей анестезиолога-реаниматолога является совершенствование методов анестезиологического обеспечения, которое позволяют максимально ускорить реабилитацию и снизить возможные неблагоприятные последствия операции и анестезии. Кроме того, значительный интерес представляет создание единого алгоритма диагностики и выделение критериев ПОКД.

## **ВЫВОДЫ**

1. Уровень осведомленности врачей о проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции достаточно низкий: 33,8% врачей не назвали ни одного симптома, характерного для послеоперационной когнитивной дисфункции, 37,7% ни одного нейропсихологического диагностического метода, а 25,2% - респондентов ответили, что в их учреждении диагностикой послеоперационной когнитивной дисфункции занимаются другие специалисты.

2. Факторами риска развития когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля являются предоперационная тревога и депрессия, хроническая боль перед операцией, общая анестезия, длительность операции более 95 минут и интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале более 6 баллов в первые 8 часов после операции.

3. Частота ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у женщин, подвергшихся ампутации матки, при использовании ингаляционной анестезии севофлураном составляет 26,4%, а при спинальной анестезии в сочетании с постоянной инфузией дексмедетомидина равна 8,1%.

4. Спинальная анестезия в комбинации с седацией дексмедетомидином улучшает течение раннего послеоперационного периода, значительно снижает частоту послеоперационной когнитивной дисфункции, потребление наркотических аналгетиков, уменьшает длительность госпитализации и способствует более раннему переводу пациенток в дневной стационар.

5. Оптимальной методикой анестезиологического обеспечения у пациенток гинекологического профиля являются спинальная анестезия с внутривенной продленной инфузией дексмедетомидина или ингаляционная анестезия севофлураном с внутривенной продленной инфузией фентанила и дексмедетомидина.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно создание клинических рекомендаций и протоколов ведения пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией и оптимизация обучающих программ в системе непрерывного медицинского образования.

2. С целью выявления риска развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции перед операцией ампутации матки необходимо оценивать уровень тревоги и депрессии, а также наличие хронического болевого синдрома.

3. Для предоперационной оценки уровня депрессии и тревоги целесообразно использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии.

4. Для уменьшения риска развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции рекомендуется использовать спинальную анестезию с седацией дексмедетомидином.

5. При наличии противопоказаний к спинальной анестезии с целью уменьшения риска развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции рекомендуется дополнить ингаляционную анестезию севофлураном и фентанилом внутривенной продленной инфузией дексмедетомидина.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективным представляется уточнение патогенетических механизмов послеоперационной когнитивной дисфункции, а также возможных методов воздействия на них. Необходимы дальнейшая разработка алгоритма диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции, определение высокоспецифичных и чувствительных шкал для нейропсихологического тестирования, лабораторных биомаркеров. Также требует дальнейшего исследования определение факторов риска развития послеоперационных когнитивных расстройств у пациентов различного возраста и профиля.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление;
АДср	среднее артериальное давление;
АГ	артериальная гипертензия;
БА	бронхиальная астма;
ВАШ	визуально-аналоговая шкала;
ВБНК	варикозная болезнь нижних конечностей;
ГБ	гипертоническая болезнь;
ГЭР	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ДО	дыхательный объем;
ЖКБ	желчнокаменная болезнь;
ИА	ингаляционная анестезия;
ИБС	ишемическая болезнь сердца;
ИВЛ	искусственная вентиляция легких;
ИМТ	индекс массы тела;
КОС	кислотно-основное состояние;
МАК	минимальная альвеолярная концентрация;
МКД	миокардиодистрофия;
МНОАР	Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов;
МРТ	магнитно-резонансная томография;
НСР	нарушения сердечного ритма;
ОА	общая анестезия;
ПД	послеоперационный делирий;
ПДКВ	положительное давление в конце выдоха;
ПОД	послеоперационный делирий;
ПОКД	послеоперационная когнитивная дисфункция;
РА	регионарная анестезия;

СА	спинальная анестезия;
СД	сахарный диабет;
ХГ	хронический гастрит;
ХГД	хронический гастродуоденит;
ХП	хронический панкреатит;
ЦНС	центральная нервная система;
ЧСС	частота сердечных сокращений;
ЭКГ	электрокардиография;
ASA (American society of anesthesiologists)	американское общество анестезиологов;
BIS (Bispectral index)	биспектральный индекс;
FAB (Frontal assessment battery)	батарея лобной дисфункции;
FiO <sub>2</sub> (Fraction of the inspiratory O <sub>2</sub> )	фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси;
GFAP (Glial fibrillary acidic protein)	глиальный фибриллярный кислый протеин;
HADS (Hospital anxiety and depression scale)	госпитальная шкала тревоги и депрессии;
MMSE (Mini Mental State Examination)	Краткая шкала оценки неврологического статуса;
MOCA (The Montreal cognitive assessment)	Монреальская шкала оценки когнитивных функций;
PACO <sub>2</sub>	парциальное давление углекислого газа;
VCV (Volume controlled ventilation)	искусственная вентиляция легких с контролем по давлению.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Влияние анестезии в анте- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет / Ю.С. Александрович, И.А. Горьковая, А.В. Микляева // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2020. — Т. 75, № 5. — С. 532–540.
2. Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа / М.В. Ведунова, Т.А. Сахарнова, Е.В. Митрошина, И.В. Мухина // Современные технологии в медицине. — №4. — С. 17–23.
3. Благосклонная, Я.В. Эндокринология: учеб. для мед. вузов / Я.В. Благосклонная, Е.В. Шляхто, А.Ю. Бабенко. — СПб: СпецЛит, 2004. — 398 с.
4. Блокада поперечного пространства живота как компонент мультимодальной послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении / О.В. Рязанова, Ю.С. Александрович, Ю.Н. Горохова, А.А. Кравцова // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 131–135.
5. Бугаевский, К.А. Применение специальных упражнений А. Кегеля в восстановительном лечении пациенток с урологической и гинекологической патологией / К.А. Бугаевский // Актуальные научные исследования в современном мире. — 2017. — Т. 29, № 9–2. — С. 50–55.
6. Варианты послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении. Что выбрать? / Д.В. Заболотский, О.В. Рязанова, А.С. Мамсиров [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2013. — Т. 7, № 3. — С. 16–20.
7. Взаимосвязь уровня лептина с когнитивными функциями у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / И.Б. Зуева, К.И. Моносова, Е.Л. Санец [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — Т. 11, № 4 (44). — С. 58–61.

8. Влияние вида анестезиологического пособия на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции у пациенток онкогинекологического профиля / О.М. Басенко, И.Н. Недбайло, А.А. Астахов [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2018. — Т. 99, № 4. — С. 549–555.
9. Влияние глубокой анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции / Д.В. Войцеховский, Д.А. Аверьянов, А.В. Щеголев, Д.В. Свистов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 5–9.
10. Влияние типа анестезии на церебральную оксигенацию и когнитивные функции при каротидной эндартерэктомии / М.Ю. Образцов, О.Ю. Иващенко, Н.Ю. Иващенко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, №1. — С. 3-13.
11. Газообмен и нейрокогнитивные параметры при лапароскопической холецистэктомии / М.М. Соколова, Л.Н. Родионова, Н.Н. Изотова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — Т.62, №2. — С. 143-148.
12. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: учеб. пособие для студентов мед. вузов / А.Н. Герасимов. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 480 с.
13. Глущенко, В.А. Применение комбинированной спинально - эпидуральной анестезии при реконструктивно пластических операциях в гинекологии / В.А. Глущенко, В.Д. Варганов // Анестезиол. и реаниматол. — 2006. — № 4. — С. 36–40.
14. Голухова, Е.З. Дисциркуляторная энцефалопатия после операций с искусственным кровообращением: выраженность симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах / Е.З. Голухова, А.Г. Полунина // Креативная кардиология. — 2011. — № 1. — С. 80–91.
15. Громова, Д.О. Когнитивные нарушения у больных молодого и среднего возраста: диагностика и подходы к терапии / Д.О. Громова, Н.В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 31. — С. 38–47.

16. Дракина, О.В. Тревога и депрессия как факторы риска формирования послеоперационной когнитивной дисфункции / О.В. Дракина, Г.Е. Шевцова, Е.А. Тюрина // Анестезиология и реаниматология. — 2015. — Т. 60, № 4S. — С. 37.
17. Дубовская, С.С. Изучение влияния церебролизина на послеоперационную когнитивную дисфункцию / С.С. Дубовская // Междунар. неврол. журн. — 2017. — Т. 90, № 4. — С. 57–59.
18. Жирова, Т.А. Выбор метода анестезии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов с хроническим болевым синдромом и психоэмоциональными расстройствами / Т.А. Жирова, В.А. Комкин, Н.С. Давыдова // Анестезиология и реаниматология. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 139–142.
19. Киласева, С.В. Взаимосвязь тревоги, депрессии и степени астении с уровнем гликемии и когнитивными функциями мозга / С.В. Киласева, Е.Р. Семченко // В сборнике: Неделя науки. Материалы всероссийского молодёжного форума с международным участием. — 2015. — С. 74–75.
20. Красенкова, Е.А. Влияние метода анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста при операциях в гинекологии / Е.А. Красенкова, А.Ю. Овечкин, А.В. Пырегов // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2016. — № 4. — С. 56–61.
21. Левин, О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О.С. Левин. — М.: МЕД пресс-информ, 2011. — 192 с.
22. Мелкумова, К.А. Хроническая боль и когнитивные функции / К.А. Мелкумова, Е.В. Подчуфарова // Неврологический журнал. — 2009. — Т. 14, № 2. — С. 41–48.
23. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук [и др.] // Клинические рекомендации (протокол лечения). — М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2015. — 100 с.

24. Назарова, Г.Х. Формирование постгистерэктомического синдрома у женщин, перенесших гистерэктомию по поводу акушерской патологии : дис. ... акад. ст. маг.: 5А510101 / Назарова Гулчехра Хамрокуловна. — Самарканд, 2013. — 88 с.
25. Нейроаксиальная анестезия в оперативной гинекологии / А.С. Власов, И.З. Китиашвили, Л.Л. Парфенов, В.Д. Миньковецкий // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2009. — Т. 3, № 4. — С. 37–44.
26. Новицкая-Усенко, Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача — анестезиолога / Л.В. Новицкая-Усенко // Медицина неотложных состояний. — 2017. — Т. 83, № 4 . — С. 9–15.
27. Обезболивание родов и послеродовая депрессия. Есть ли связь? / О.В. Рязанова, Ю.С. Александрович, В.А. Резник [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, № 5. — С. 11–20.
28. Оvezov, A.M. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста / А.М. Оvezов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 10. — С. 28–33.
29. Овечкин, А.М. Лечение послеоперационной боли качественная клиническая практика / А.М. Овечкин, А.В. Гнездилов, А.В. Юрсов. — М.: Медицина, 2003. — 213 с.
30. Овечкин, А.М. Острая и хроническая послеоперационная боль в акушерстве и гинекологии: острота проблемы и перспективы ее решения / А.М. Овечкин // Вестник интенсивной терапии. — 2015. — № 4. — С. 35–42.
31. Особенности когнитивной функции беременных. проблема послеоперационной когнитивной дисфункции у родильниц / А.В. Щеголев, Д.М. Широков, О.А. Черных [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2020. — Т. 69, № 1. — С. 7–16.
32. Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических

- операций / В.Х. Тимербаев, О.В. Смирнова, П.Г. Генов [и др.] // Анетезиология и реаниматология. — 2014. — № 2. — С. 32–36.
33. Оценка состояния когнитивных функций при операциях на позвоночнике и спинном мозге / А.В.Соленкова, А.А. Бондаренко, Н.А. Дзюбанова, А.Ю. Лубнин // Анетезиология и реаниматология. — 2012. — № 4. — С. 38–41.
34. Петри, А. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ., под ред. В.П. Леонова. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
35. Полипептидная нейропротекция для профилактики когнитивной дисфункции после кардиохирургических вмешательств: pilotное проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование / М.А. Путанов, М.М. Соколова, П.И. Ленькин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2017. — Т. 21, № 4. — С. 69–78.
36. Послеоперационная когнитивная дисфункция и регионарная анестезия / И.Н. Пасечник, Р.Р. Губайдуллин, Е.И. Скobelев, С.П. Лозенко // Вестник интенсивной терапии. — 2014. — № 3. — С. 42–48.
37. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей школьного возраста. Учебно-методическое пособие / А.М. Оvezov, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой. — М.: Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 2018. — 30 с.
38. Послеоперационная когнитивная дисфункция у женщин среднего возраста: инцидентность и методы профилактики / И.И. Лесной, К.Ю. Белка, Л.В. Климчук [и др.] // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 5. — С. 5–9.
39. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании / А.М. Оvezов, А.В. Князев, М.В. Пантелеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 61–66.

40. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции / А.А. Хижняк, А.С. Соколов, С.С. Дубовская [и др.] // Медицина неотложных состояний. — 2016. — Т. 75, № 4. — С. 84–88.
41. Снижение расхода севофлурана и фентамила при онкогинекологических операциях путем использования дексмедетомидина в составе общей анестезии (проспективное слепое рандомизированное исследование) / К.А. Цыганков, Р.Е. Лахин, Д.А. Аверьянов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — Т. 16, № 5. — С. 49–55.
42. Страшнов, В.И. К механизмам защитных эффектов регионарной анестезии в отношении развития послеоперационной когнитивной дисфункции / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2018. — Т. 16, № 2. — С. 62–68.
43. Страшнов, В.И. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий / В.И. Страшнов, О.Н. Забродин, А.Д. Мамедов [и др.]. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2015. — 160 с.
44. Трухачева, Н.В. Медицинская статистика: учебное пособие / Н.В. Трухачева. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. — 324 с.
45. Федосеев, А.В. Влияние операционной травмы на частоту возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции / А.В. Федосеев, В.Н. Бударев // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. — 2009. — № 2. — С. 119–123.
46. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии / А.М. Оvezov, М.А. Lobov, Е.Д. Nad'kina [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2013. — Т. 7, № 2. — С. 27–33.
47. Шарипова, В.Х. Неврологические биомаркеры и послеоперационная когнитивная дисфункция / В.Х. Шарипова, А.Х. Алимов, А.А. Валиханов //

Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 81–82.

48. Шнайдер, Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция / Н.А. Шнайдер // Неврологический журнал. — 2005. — № 4. — С. 37–43.
49. Эффективность монитора глубины анестезии (AEP-MONITOR/2) для контроля степени седации у больных, оперированных в условиях регионарной анестезии / С.П. Лозенко, И.Н. Пасечник, Р.Р. Губайдуллин, М.Н. Бerezенко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2009. — № 2. — С. 93–95.
50. A high risk of sleep apnea is associated with less postoperative cognitive dysfunction after intravenous anesthesia: results of an observational pilot study / S. Wagner, J. Quente, S. Staedtler [et al.] // BMC Anesthesiol. — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 139.
51. A multicenter, randomized, controlled phase IIb trial of avoidance of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass / S.P. McGuinness, R.L. Parke, K. Drummond [et al.] // Anesthesiology. — 2016. — Vol. 125. — P. 465–473.
52. Adverse postoperative cognitive disorders: a national survey of portuguese anesthesiologists / M.J. Susano, L. Vasconcelos, T. Lemos [et al.] // J. Rev. Bras. Anestesiol. — 2018. — Vol. 68, N 5. — P. 472–483.
53. Agreement Between the Mini-Cog in the Preoperative Clinic and on the Day of Surgery and Association With Postanesthesia Care Unit Delirium: A Cohort Study of Cognitive Screening in Older Adults / N. Tiwary, M.M. Treggiari, D. Yanez [et al.] // Anesth Analg. — 2021. — Vol. 1, N 4. — P. 1112–1119.
54. Alalawi, R. Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review Comparing the Effects of Desflurane and Sevflurane / R. Alalawi, N. Yasmeen // J. Perianesth. Nurs. — 2018. — Vol. 33, N 5. — P. 732–740.
55. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction /

- J. Chen, N. Shen, X. Duan, Y. Guo // *Exp. Ther Med.* — 2018. — Vol. 15, N 2. — P. 2037–2043.
56. Arnold, R.W. Intravenous dexmedetomidine augments the oculocardiac reflex / R.W. Arnold, R. Biggs, B. Beerle // *J. AAPOS.* — 2018. — Vol. 22. — P. 211–213.
57. Assessing the feasibility of using the Dalhousie Computerized Attention Battery to measure postoperative cognitive dysfunction in older patients / Y. Sardiwalla, G. Eskes, A. Bernard [et al.] // *J. Perioper. Pract.* — 2019. — Vol. 29, N 10. — P. 328–336.
58. Assessment of pain / H. Breivik, P.C. Borchgrevink, S.M. Allen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 101, N 1. — P. 17–24.
59. Association of hospitalization with long-term cognitive and brain MRI changes in the ARIC cohort / C.H. Brown, A.R. Sharrett, J. Coresh [et al.] // *Neurology.* — 2015. — Vol. 84, N 14. — P. 1443–1453.
60. Bedford, P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people / P.D. Bedford // *Lancet.* — 1955. — Vol. 6, N 269(6884). — P. 259–263.
61. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? / S.T. Schaefer, S. Koenigsperger, C. Olotu, T. Saller // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2018. — Vol. 32, N 1. — P. 92–100.
62. Bi X. Effects of dexmedetomidine on neurocognitive disturbance after elective non-cardiac surgery in senile patients: a systematic review and meta-analysis / X. Bi, J. Wei, X. Zhang // *J. Int. Med. Res.* — 2021. — Vol. 49, N 5. — P. 20-26.
63. Bonser, R.S. Brain Protection in Cardiac Surgery / R.S. Bonser, D. Pagano, A. Haverich // Springer. — 2012. — 261 p.
64. Brain SPECT imaging and neuropsychological testing in coronary artery bypass patients / R.A. Hall, D.J. Fordyce, M.E. Lee [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery.* — 1999. — Vol. 68. — P. 2082–2088.
65. Brandsborg, B. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects / B. Brandsborg // *Dan. Med. J.* — 2012. — Vol. 59, N 1. — P. B4374.

66. Cape, E. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 $\beta$  in delirium after hip fracture / E. Cape, R.J. Hall, B.C. Munster [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. — 2014. — Vol. 77, N 3. — P. 219–225.
67. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study / Sh.K. Laughlin-Tommaso, Z. Khan, A.L. Weaver [et al.] // The Journal of the North American menopause society. — 2018. — Vol. 25, N 5. — P. 483–492.
68. Causal Relationships Between Modifiable Risk Factors of Cognitive Impairment, Cognitive Function, Self-Management, and Quality of Life in Patients With Rheumatic Diseases / J. Park, H. Oh, W. Park [et al.] // Orthop. Nurs. — 2018. — Vol. 37, N 5. — P. 305–315.
69. Cela, V. Robot-assisted laparoscopic single-site hysterectomy: our experience and multicentric comparison with single-port laparoscopy / V. Cela, E. Marrucci, S. Angioni, L. Freschi // Minerva Ginecol. — 2018. — Vol. 70, N 5. — P. 621–628.
70. Central cholinergic system mediates working memory deficit induced by anesthesia/surgery in adult mice / X. Zhang, X. Jiang, L. Huang [et al.] // Brain Behav. — 2018. — Vol. 23, N 5. — P. e00957.
71. Cerebral Hypoxia: Its Role in Age-Related Chronic and Acute Cognitive Dysfunction [Электронный ресурс] / S.M. Simone, B. Snyder, T. Giovannetti, T.F. Floyd // Anesth Analg. — 2021. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005525>.
72. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults [Электронный ресурс] / Y. Yu, K. Zhang, L. Zhang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2018. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010947.pub2>.
73. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study / B. Kumpaitiene, M. Svagzdiene,

- E. Sirvinskas [et al.] // *Minerva Anestesiol.* — 2018. — Vol. 85, N 6. — P. 594–603.
74. Chan, B. A prospective, observational study of cerebrovascular autoregulation and its association with delirium following cardiac surgery / B. Chan, A. Aneman // *Anaesthesia.* — 2018. — Vol. 74. — P. 33–44.
75. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial / J. Schoen, L. Husemann, C. Tiemeyer [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2011. — Vol. 106, N 6. — P. 840–850.
76. Cognitive Outcomes After Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.A. Oldham, J. Vachon, D. Yuh, H.B. Lee // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2018. — Vol. 66. — P. 2327–2334.
77. Cognitive changes in older women after urogynaecological surgery / S. Brandner, C. Aeberhard, M.D. Mueller, A. Kuhn // *Ginekol Pol.* — Vol. 89, N 1. — P. 587–592.
78. Comparison of effect of dexmedetomidine and lidocaine on intracranial and systemic hemodynamic response to chest physiotherapy and tracheal suctioning in patients with severe traumatic brain injury / S. Singh, R.S. Chouhan, A. Bindra, N. Radhakrishna // *J. Anesth.* — 2018. — Vol. 32, N 4. — P. 518–523.
79. Cost-effectiveness of general anesthesia vs spinal anesthesia in fast-track abdominal benign hysterectomy / N.B. Wodlin, L. Nilsson, P. Carlsson, P. Kjølhede // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 205, N 4. — P. e1–7.
80. Decreased brain-derived neurotrophic factor levels may predict early perioperative neurocognitive disorder in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A prospective observational pilot study Ö.H. Miniksar, F. Çiçekcioğlu, M. Kılıç [et al.] // *J Clin Anesth.* — 2021. — Vol. 71. — P. 110235.
81. Denny, D.L. Exploration of Relationships Between Postoperative Pain and Subsyndromal Delirium in Older Adults / D.L. Denny, T.L. Such // *Nurs. Res.* — 2018. — Vol. 67, N 6. — P. 421–429.
82. Development of a Novel Self-administered Cognitive Assessment Tool and Normative Data for Older Adults / R.J. Monsch, A.C. Burckhardt,

- M. Berres [et al.] // J. Neurosurg. Anesthesiol. — 2018. — Vol. 31, N 2. — P. 218–226.
83. Dexmedetomidine Alleviates LPS-Induced Neuronal Dysfunction by Modulating the AKT/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2 Pathway in Hippocampal Neurons / W. Zeng, C. Zhang, Q. Long, Y. Li // Neuropsychiatr Dis Treat. — 2021. — Vol. 17. — P. 671–680.
84. Dexmedetomidine alleviates postoperative cognitive dysfunction in aged rats probably via silent information regulator 1 pathway / S. Fang, Y. Chen, P. Yao [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2018. — Vol. 38, N 9. — P. 1071–1075.
85. Dexmedetomidine promotes the recovery of neurogenesis in aged mouse with postoperative cognitive dysfunction / W.X. Wang, Q. Wu, S.S. Liang [et al.] // Neurosci Lett. — 2018. — Vol. 677. — P. 110–116.
86. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction / G. Lachmann, I. Feinkohl, F. Borchers [et al.] // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2018. — Vol. 46, N 3–4. — P. 193–206.
87. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature / Z.J. Carr, T.J. Cios, K.F. Potter, J.T. Swick // Curr. Neurol. Neurosci Rep. — 2018. — Vol. 18, N 10. — P. 64.
88. Du, X. The effect of dexmedetomidine on the perioperative hemodynamics and postoperative cognitive function of elderly patients with hypertension: Study protocol for a randomized controlled trial / X. Du, J. Yu, W. Mi // Medicine Baltimore. — 2018. — Vol. 97, N 43. — P. e12851.
89. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly ( $\geq 65$  years) and very elderly ( $\geq 80$  years) patients / K. Kotfis, A. Szylińska, M. Listewnik [et al.] // Clin Interv Aging. — 2018. — Vol. 30, N 13. — P. 1061–1070.
90. Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanil in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind

- POCD-ELA trial / G. Besch, L. Vettoretti, M. Claveau [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2018. — Vol. 97, N 40. — P. e12558.
91. Effect of anaesthetic agents on olfactory threshold and identification - A single blinded randomised controlled study / B. Saravanan, P. Kundra, S.K. Mishra [et al.] // Indian J. Anaesth. — 2018. — Vol. 62, N 8. — P. 592–598.
  92. Effect of bispectral index-guided anesthesia on consumption of anesthetics and early postoperative cognitive dysfunction after liver transplantation: An observational study / Y.H. Cao, P. Chi, Y.X. Zhao, X.C. Dong // Medicine Baltimore. — 2017. — Vol. 96, N 35. — P. e7966.
  93. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment / N. Tang, C. Ou, Y. Liu [et al.] // J. Int. Med. Res. — 2014. — Vol. 42, N 6. — P. 1252–1261.
  94. Effect of injection on cognitive function in surgical patients: a randomized controlled trial / L. Chen, L. Wang, Q. Zhuo [et al.] // BMC Anesthesiol. — 2018. — Vol. 17, N 1. — P. 142.
  95. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: a randomized clinical trial / S. Ghaffary, P. Ghaeli, A.H. Talasaz [et al.] // Daru. — 2017. — Vol. 25, N 1. — P. 24.
  96. Effect of parecoxib sodium pretreatment combined with dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after shoulder arthroscopy: A randomized double blinded controlled trial / J. Lu, G. Chen, H. Zhou [et al.] // J. Clin. Anesth. — 2017. — Vol. 41. — P. 30–34.
  97. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain — a double-blind randomized controlled trial / C.C. Leung, Y.M. Chang, S.W. Ngai [et al.] // Anaesth. Intensive Care. — 2000. — Vol. 28, N 5. — P. 510—516.
  98. Effect of Sevoflurane Anesthesia on Brain Is Mediated by lncRNA HOTAIR / J.Y. Wang, Y. Feng, Y.H. Fu, G.L. Liu // J. Mol. Neurosci. — 2018. — Vol. 64, N 3. — P. 346–351.

99. Effect of Shenmai injection on cognitive function after cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients: a randomized controlled trial / L. Chen, L. Wang, Q. Zhuo [et al.] // BMC Anesthesiol. — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 142.
100. Effects of dexmedetomidine hydrochloride on hemodynamics, postoperative analgesia and cognition in cesarean section / D. Kong, J. Bai, S. Ma [et al.] // Exp. Ther. Med. — 2018. — Vol. 16, N 3. — P. 1778–1783.
101. Effects of prebiotic galacto-oligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis / X.D. Yang, L.K. Wang, H.Y. Wu, L. Jiao // BMC Anesthesiol. — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 177.
102. Effects of preconditioning of electro-acupuncture on postoperative cognitive dysfunction in elderly: A prospective, randomized, controlled trial / Q. Zhang, Y.N. Li, Y.Y. Guo [et al.] // J. Medicine Baltimore. — 2017. — Vol. 96, N 26. — P. e7375.
103. Effects of resveratrol pretreatment on endoplasmic reticulum stress and cognitive function after surgery in aged mice / B. Wang, S. Ge, W. Xiong, Z. Xue // BMC Anesthesiol. — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 141.
104. Effects of vasodilator and esmolol-induced hemodynamic stability on early post-operative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized trial / S.H. Sun, L. Yang, D.F. Sun [et al.] // J. Afr. Health Sci. — 2016. — Vol. 16, N 4. — P. 1056–1066.
105. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study / J. Monleón, M.L. Cañete, V. Caballero [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2018. — Vol. 21, N 226. — P. 59–65.
106. Evidence of the impact of systemic inflammation on neuroinflammation from a non-bacterial endotoxin animal model / C. Huang, M.G. Irwin, G.T.C. Wong, R.C.C. Chang // J. Neuroinflammation. — 2018. — Vol. 15, N 1. — P. 147.
107. Exendin-4 Improves Behavioral Deficits via GLP-1/GLP-1R Signaling following Partial Hepatectomy / Y. Zhou, Z. Li, X. Cao [et al.] // Brain Res. — 2018. — Vol. 1706. — P. 116–124.

108. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review / C. Huang, J. Mårtensson, I. Gögenur, M.S. Asghar // *Neural. Plast.* — Vol. 2018. — 12 p.
109. Fan, C.H. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients / C.H. Fan, B. Peng, F.C. Zhang // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2018. — Vol. 22, N 12. — P. 3971–3975.
110. Feinkohl, I. Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis / I. Feinkohl, G. Winterer, T. Pischedl // *J. Epidemiol. Community Health.* — 2018. — Vol. 72, N 6. — P. 499–506.
111. Focal brain atrophy in gastric bypass patients with cognitive complaints / J. Graff-Radford, J.L. Whitwell, M.R. Trenerry [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience.* — 2011. — Vol. 18, N 12. — P. 1671–1676.
112. Gao, Z.X. Hyperbaric oxygen preconditioning improves postoperative cognitive dysfunction by reducing oxidant stress and inflammation / Z.X. Gao, J. Rao, Y.H. Li // *Neural. Regen. Res.* — 2017. — Vol. 12, N 2. — P. 329–336.
113. Geng, Y.J. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial / Y.J. Geng, Q.H. Wu, R.Q. Zhang // *J. Clin. Anesth.* — 2017. — Vol. 38. — P. 165–171.
114. Ghoneim, M.M. Depression and postoperative complications: an overview [Электронный ресурс] / M.M. Ghoneim, M.W. O'Hara // *BMC Surg.* — 2016. — Vol. 16, N 5. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0120-y>.
115. Han, C. Beneficial effects of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction in pediatric patients with tonsillectomy / C. Han, R. Fu, W. Lei // *Exp. Ther. Med.* — 2018. — Vol. 16, N 1. — P. 420–426.

116. High doses of minocycline may induce delayed activation of microglia in aged rats and thus cannot prevent postoperative cognitive dysfunction / W. Li, Q. Chai, H. Zhang [et al.] // J. Int. Med. Res. — 2018. — Vol. 46, N 4. — P. 1404–1413.
117. Hudson, A.E. Are anaesthetics toxic to the brain? / A.E. Hudson, H.C. Hemmings // Br. J. Anaesth. — 2011. — Vol. 107, N 1. — P. 30–37.
118. Improved Outcomes Associated With the Use of Intravenous Acetaminophen for Management of Acute Post-Surgical Pain in Cesarean Sections and Hysterectomies / R.D. Urman, E.A. Boing, A.T. Pham [et al.] // J. Clin. Med. Res. — 2018. — Vol. 10, N 6. — P. 499–507.
119. Incidence and association factors for the development of chronic post-hysterectomy pain at 4– and 6-month follow-up: a prospective cohort study / B.L. Sng, Y.Y. Ching, N.R. Han [et al.] // J. Pain Res. — 2018. — Vol. 11. — P. 629–636.
120. Intranasal insulin prevents anesthesia-induced cognitive impairments in aged mice / X. Li, X. Run, Z. Wei [et al.] // Curr. Alzheimer. Res. — 2018. — Vol. 16, Is. 1. — P. 8–18.
121. Intraoperative infusion of Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial / S. Deiner, X. Luo, H.M. Lin [et al.] // JAMA Surg. — 2017. — Vol. 152, N 8. — P. e171505.
122. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial / S. Shaefi, E.R. Marcantonio, A. Mueller [et al.] // Springer Nature America, Inc. in Trials. — 2017. — Vol. 8. — P. 2–8.
123. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / D. Miller, S.R. Lewis, M.W. Pritchard [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2018. — Vol. 21. — P. 8.

124. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? / P.J. Kennedy, J.F. Cryan, T.G. Dinan [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 14105–14125.
125. Jevtovic-Todorovic, V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? / V. Jevtovic-Todorovic // Anesthesiol. Clin. — 2016. — Vol. 34, N 3. — P. 439–451.
126. Kehlet, H. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery / H. Kehlet, J.B. Dahl // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1921–1928.
127. Koch, S. Neuromonitoring in the elderly / S. Koch, C. Spies // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2018. — Vol. 32, N 1. — P. 101–107.
128. Kotekar, N. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies / N. Kotekar, A. Shenkar, R. Nagaraj // Clin. Interv. Aging. — 2018. — Vol. 8, N 13. — P. 2267–2273.
129. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease / N. Tezapsidis, J.M. Johnston, M.A. Smith [et al.] // J. Alzheimers Dis. — 2009. — N 16. — P. 731–740.
130. Liang, P. Perioperative use of cefazolin ameliorates postoperative cognitive dysfunction but induces gut inflammation in mice / P. Liang, W. Shan, Z. Zuo // J Neuroinflammation. — 2018. — Vol. 15, N 1. — P. 235.
131. Lin, H.S. Frailty and anesthesia - risks during and post-surgery / H.S. Lin, R.L. McBride, R.E. Hubbard // Local. Reg. Anesth. — 2018. — Vol. 5, N 11. — P. 1–73.
132. Liu, Y. Emerging Roles of Immune Cells in Postoperative Cognitive Dysfunction / Y. Liu, Y. Yin // Mediators Inflamm. — 2018. — Vol. 18. — P. 6215350.
133. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study / J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen [et al.] // The Lancet. — 1998. — Vol. 351, N 9106. — P. 857–861.
134. Mason, S.E. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review

- with meta-analysis / S.E. Mason, A. Noel-Storr, C.W. Ritchie // J. Alzheimers Dis. — 2010. — Vol. 22, N 3. — P. 67–79.
135. Microarray Expression Profiles of lncRNAs and mRNAs in Postoperative Cognitive Dysfunction / Y. Zhang, Y.X. Liu, Q.X. Xiao [et al.] // Front Neurosci. — 2018. — Vol. 8, N 12. — P. 694.
  136. Montana, M.C. Anesthetic Neurotoxicity: New Findings and Future Directions / M.C. Montana, A.S. Evers // J. Pediatr. — 2017. — Vol. 181. — P. 279–285.
  137. Nerve growth factor metabolic dysfunction contributes to sevoflurane-induced cholinergic degeneration and cognitive impairments / L. Xiong, L. Duan, W. Xu, Z. Wang // Brain Res. — 2018. — Vol. 1707. — P. 107–116.
  138. Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery / M.F. Newman, P.T.G.A. Groco Nooijen, H.C. Schoonderwaldt [et al.] // Stroke. — 2001. — Vol. 32, N 12. — P. 2874–2881.
  139. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery / M.T. Fontes, R.C. Swift, B. Phillips-Bute [et al.] // Anesth. Analg. — 2013. — Vol. 116, N 2. — P. 435–442.
  140. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms / G.A. Matchett, M.W. Allard, R.D. Martin, J.H. Zhang // Neurol. Res. — 2009. — Vol. 31, N 2. — P. 128–134.
  141. Newman, M.F. Open heart surgery and cognitive decline / M.F. Newman // Cleveland Clinic Jurnal of Medicine. — 2007. — Vol. 74, N 1. — P. 52–55.
  142. Osipova, N.A. The types of pain and basic groups of antinociceptive agents / N.A. Osipova, V.V. Petrova // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. — 2013. — Vol. 7, N 1. — P. 38–43.
  143. Payton, P. Perioperative Understanding of Geriatric Patients / P. Payton, J.E. Shook // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2019. — Vol. 36, N 1. — P. 131–140.

144. Peng, L. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis / L. Peng, L. Xu, W. Ouyang // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, N 11. — P. e79624.
145. Perioperative cognitive evaluation / A. Borozdina, E. Qeva, M. Cinicola, F. Bilotta // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2018. — Vol. 31, N 6. — P. 756–761.
146. Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey / P.K. Jildenstål, N. Rawal, J.L. Hallén [et al.] // Ann Med Surg (Lond). — 2014. — Vol. 3, N 3. — Vol. 100–107.
147. Perioperative Use of Erythromycin Reduces Cognitive Decline After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Pilot Study / E. Thomaidou, H. Argiriadou, G. Vretzakis [et al.] // Clin. Neuropharmacol. — 2017. — Vol. 40, N 5. — P. 195–200.
148. Persistent isoflurane-induced hypotension causes hippocampal neuronal damage in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion / T. Yamamoto, T. Iwamoto, S. Kimura, S. Nakao // J. Anesth. — 2018. — Vol. 32, N 2. — P. 182–188.
149. Poon, I.O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment / I.O. Poon // Pharmacotherapy. — 2008. — Vol. 28, N 3. — P. 366–375.
150. Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty / Y. Konishi, L.A. Evered, D.A. Scott, B.S. Silbert // Anaesth. Intensive Care. — 2018. — Vol. 46, N 6. — P. 596–600.
151. Post-operative cognitive dysfunction and short-term neuroprotection from blueberries: a pilot study / I. Traupe, M. Giacalone, J. Agrimi [et al.] // Minerva Anestesiol. — 2018. — Vol. 84, N 12. — P. 1352–1360.
152. Postoperative Cognitive Dysfunction Induced by Different Surgical Methods and Its Risk Factors / G.L. Gong, B. Liu, J.X. Wu [et al.] // J. Am. Surg. — 2018. — Vol. 84, N 9. — P. 1531–1537.

153. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly / M. Berger, J.W. Nadler, J. Browndyke [et al.] // Anesthesiol. Clin. — 2015. — Vol. 33, N 3. — P. 517–550.
154. Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an fMRI study / C. Scherling, B. Collins, J. Mackenzie [et al.] // Frontiers in Human Neuroscience. — 2011. — Vol. 5. — P. 122.
155. Preoperative 6-Minute Walk Distance Is Associated With Postoperative Cognitive Dysfunction / K. Hayashi, H. Oshima, M. Shimizu [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2018. — Vol. 106, N 2. — P. 505–512.
156. Preoperative Salivary Cortisol AM/PM Ratio Predicts Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Noncardiac Surgery in Elderly Patients / Y. Han, L. Han, M.M. Dong [et al.] // Anesth. Analg. — 2018. — Vol. 128, Is. 2. — P. 349–357.
157. Prevention and correction of cognitive dysfunction after general anesthesia / A.Y. Novikov, V.A. Kovalev, N.V. Vinichuk [et al.] // Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S. S. Korsakova. — 2017. — Vol. 117, N 6. — P. 28–31.
158. Prevention of Postoperative Delirium and Agitation in a Patient with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Case Report / T. Ogihara, R. Serita, T. Kaneda [et al.] // Masui. — 2017. — Vol. 66, N 2. — P. 180–183.
159. Preventive effect of oral magnesium in postmastectomy pain: protocol for a randomised, double-blind, controlled clinical trial / V. Morel, D. Joly, C. Villatte [et al.] // BMJ Open. — 2018. — Vol. 8, N 9. — P. e017986.
160. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults / Y. Punjasawadwong, W. Chau-In, M. Laopaiboon [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2018. — Vol. 5. — P. CD011283.

161. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults / Y. Zhang, G.J. Shan, Y.X. Zhang [et al.] // Br. J. Anaesth. — 2018. — Vol. 121, N 3. — P. 595–604.
162. Propofol Prevents Oxidative Stress by Decreasing the Ischemic Accumulation of Succinate in Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury // W. Yu, D. Gao, W. Jin [et al.] // Neurochem. Res. — 2018. — Vol. 43, N 2. — P. 420–429.
163. Propofol protects hippocampal neurons from hypoxia-reoxygenation injury by decreasing calcineurin-induced calcium overload and activating YAP signaling [Электронный ресурс] / X. Li, L. Yao, Q. Liang [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. — 2018. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2018/1725191>
164. Propofol versus sevoflurane anaesthesia: effect on cognitive decline and event-related potentials / J. Kletecka, I. Holeckova, P. Brenkus [et al.] // J. Clin. Monit. Comput. — 2018. — P. 1387–1307.
165. Propofol vs Sevoflurane anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly. A randomized controlled trial / G. Micha, P. Tzimas, I. Zalonis [et al.] // Acta Anaesthesiol. Belg. — 2016. — Vol. 67, N 3. — P. 129–137.
166. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated With Anaesthesia and Surgery — 2018 / L. Evered, B. Silbert, D.S. Knopman [et al.] // Anesthesia & Analgesia. — 2018. — Vol. 127, Is. 5. — P. 1189–1195.
167. Remifentanil on T lymphocytes, cognitive function and inflammatory cytokines of patients undergoing radical surgery for cervical cancer / X.Y. Lu, M. Chen, D.H. Chen [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2018. — Vol. 22, N 9. — P. 2854–2859.
168. Saxena, S. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery / S. Saxena, M. Maze // J. Int. Med. Res. — 2018. — Vol. 46, N 4. — P. 1404–1413.
169. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice / M. Satomoto, Z. Sun, Y.U. Adachi [et al.] // Exp. Anim. — 2018. — Vol. 67, N 2. — P. 193–200.

170. Steinmetz, J. Peri-operative cognitive dysfunction and protection / J. Steinmetz, L.S. Rasmussen // Anaesthesia. — 2016. — Vol. 71, Suppl. 1. — P. 58–63.
171. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment / R.P. Kline, E. Pirraglia, H. Cheng [et al.] // Anesthesiology. — 2012. — Vol. 116, N 3. — P. 603–612.
172. Surgery is associated with ventricular enlargement as well as cognitive and functional decline / K.J. Schenning, C.F. Murchison, N. Mattek [et al.] // Alzheimer's & Dementia. — 2016. — Vol. 12, N 5. — P. 590–597.
173. Surgery performed under propofol anesthesia induces cognitive impairment and amyloid pathology in apoE4 knock-in mouse model / J.H. Kim, H. Jung, Y. Lee [et al.] // Front Aging Neurosci. — 2021. — Vol. 13. — P. 58-60.
174. Tang, Y. Inflammation-relevant mechanisms for postoperative cognitive dysfunction and the preventive strategy / Y. Tang, W. Ouyang // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2017. — Vol. 42, N 11. — P. 1321–1326.
175. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature / J.C. Jackson, S.M. Gordon, R.P. Hart [et al.] // Neuropsychol. — 2004. — Vol. 14. — P. 87–98.
176. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: A meta-analysis based on randomized controlled trials / X. Lu, X. Jin, S. Yang, Y. Xia // J. Clin. Anesth. — 2018. — Vol. 45. — P. 55–59.
177. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial / Y. Fan, L. Yuan, M. Ji [et al.] // J. Clin. Anesth. — 2017. — Vol. 39. — P. 77–81.
178. The Effect of Pain on Major Cognitive Impairment in Older Adults / G. Leeuw, E. Ayers, S.G. Leveille [et al.] // J. Pain. — 2018. — Vol. 19, N 12. — P. 1435–1444.
179. The efficacy of prevention of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgeries with the use of the cerebrolysin / A.Y. Polushin, S.N. Yanishevskiy, D.V. Maslevtsov [et al.] // Zh. Nevrol. Psichiatr. Im. S.S. Korsakova. — 2017. — Vol. 117, N 12. — P. 37–45.

180. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function / L.S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2001. — Vol. 45, N 3. — P. 275–289.
181. The interplay of BDNF-TrkB with NMDA receptor in propofol-induced cognition dysfunction: Mechanism for the effects of propofol on cognitive function / J. Zhou, F. Wang, J. Zhang [et al.] // *BMC Anesthesiol.* — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 35.
182. The Impact of Monitoring Depth of Anesthesia and Nociception on Postoperative Cognitive Function in Adult Multiple Trauma Patients / A.M. Cotae, M. Tiglis, C. Cobilinschi [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2021. — Vol. 57, N 5. — P. 408.
183. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline / S. Vacas, V. Degos, X. Feng, M. Maze // *British Medical Bulletin*. — 2013. — Vol. 106, N 1. — P. 161–178.
184. The Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery / M.F. Newman, J.L. Kirchner, Bl. Phillips-Bute [et al.] // *N. Engl. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 395–402.
185. The recovery from transient cognitive dysfunction induced by propofol was associated with enhanced autophagic flux in normal healthy adult mice / S. Cho, Y.J. Jung, E.C. Suh [et al.] // *Brain Res.* — 2018. — Vol. 1700. — P. 99–108.
186. Tombaugh, T.N. The mini-mental state examination: A comprehensive review / T.N. Tombaugh, N.J. McIntyre // *Journal of the American Geriatrics Society*. — 1992. — Vol. 40. — P. 922–935.
187. Tong, C. A pain model after gynecologic surgery: the effect of intrathecal and systemic morphine / C. Tong, D. Conklin, J.C. Eisenach // *Anesth. Analg.* — 2006. — Vol. 103, N 5. — P. 1288—1293.
188. Transversus Abdominis Plane Block for Post Hysterectomy Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Bacal, U. Rana, D.I. McIsaac, I. Chen // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2019. — Vol. 26, N 1. — P. 40–52.

189. Ulinastatin May Significantly Improve Postoperative Cognitive Function of Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery by Reducing the Translocation of Lipopolysaccharide and Systemic Inflammation / M. Zhang, Y.H. Zhang, H.Q. Fu [et al.] // Front Pharmacol. — 2018. — Vol. 9, N 9. — P. 1007.
190. Upregulation of TREM2 Ameliorates Neuroinflammatory Responses and Improves Cognitive Deficits Triggered by Surgical Trauma in Appswe/PS1dE9 Mice / Y. Jiang, Z. Li, H. Ma [et al.] // Cell Physiol. Biochem. — 2018. — Vol. 46, N 4. — P. 1398–1411.
191. Vutskits, L. Update on developmental anesthesia neurotoxicity / L. Vutskits, A. Davidson // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2017. — Vol. 30, N 3. — P. 337–342.
192. Xu, X. Sevoflurane reduced functional connectivity of excitatory neurons in prefrontal cortex during working memory performance of aged rats / X. Xu, X. Tian, G. Wang // Biomed. Pharmacother. — 2018. — Vol. 106. — P. 1258–1266.

## Приложение А.

### Краткая шкала оценки психического статуса

**(Mini-mental state examination, MMSE)**

**(Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975)**

**Балльная оценка:**

1. Ориентировка во времени: 0 – 5 (назвать дату - число, месяц, год, день недели).
2. Ориентировка в месте: 0 – 5 (страна, область, город, клиника, комната).
3. Восприятие: 0 – 3 (повторить три слова: карандаш, дом, копейка).
4. Концентрация внимания: 0 – 5 (серийный счет «от 100 отнять 7» - пять раз).
5. Память 0 – 3 (вспомнить три слова из п. 3).
6. Речь 0-2 (название - ручка и часы).
7. Повторить предложение: «Ни каких если, и или но» 0 -1.
8. 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол» 0 – 3. Чтение: «Прочтите и выполните» (текст – «Закройте глаза») 0 – 1. Напишите предложение 0-1
9. Срисовать рисунок 0 – 1.

**Интерпретация результатов:**

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций

24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0 – 10 баллов – тяжелая деменция

## Приложение Б.

### Батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery, FAB) (Dubois et al., 1975)

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?», «Что общего между пальто и курткой?», «Что общего между столом и стулом?». Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте – 3, минимальный – 0.

2. Беглость речи. Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.

3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) – ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) – ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений – 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл.

4. Простая реакция выбора. Даётся инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выступивать ритм. Если я ударю один раз. Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выступивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Даётся инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы

должны ударить только один раз». Выступает ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.

Результат теста может варьировать от 0 до 18; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям. В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит результат FAB - менее 11 баллов при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов). При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности напротив, снижается прежде всего показатель MMSE (20-24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов).

**Приложение В.****Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)**

(Nasreddine Z., 1996)

Пациенту предлагаются выполнить следующие команды на бланке шкалы MoCa.

1. Создание альтернирующего пути.
2. Зрительно-конструктивные навыки (Куб).
3. Зрительно-конструктивные навыки (Часы).
4. Называние животных.
5. Память: запомнить 5 слов.
6. Внимание.
7. Повторение фразы «Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате».
8. Беглость речи.
9. Абстракция.
10. Память: воспроизвести 5 слов.
11. Ориентация.

Окончательный общий балл 26 и более считается нормальным.

### Приложение Г.

#### Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The hospital anxiety and depression scale) (Zigmond A.S, Snaith R.P., 1983)

##### Часть I (оценка уровня тревоги)

Я испытываю напряжение, мне не по себе

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

Я легко могу сесть и расслабиться

0 - определенно это так

1 - наверное, это так

2 - лишь изредка это так

3 - совсем не могу

Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

**Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться**

3 - определенно это так

2 - наверное, это так

1 - лишь в некоторой степени это так

0 - совсем не испытываю

**У меня бывает внезапное чувство паники**

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

**Подсчитайте количество баллов.**

**Часть II (оценка уровня депрессии)**

**То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство**

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

3 - это совсем не так

**Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное**

0 - определенно это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

3 - совсем не способен

**Я испытываю бодрость**

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

Я не слежу за своей внешностью

3 - определенно это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стала меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко

Подсчитайте количество баллов.

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяют 3 области значений

1-7 баллов – норма

8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия

10 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия