

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**РАХМОНОВ**

**Абдухамит Абдуазизович**

**КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
В МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ  
ПРИ АНЕСТЕЗИИ СЕВОФЛУРАНОМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Шмелев Вадим Валентинович

Барнаул – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	13
1.1 Современные дефиниции.....	15
1.2 Эпидемиология.....	17
1.3 Факторы риска.....	19
1.4 Патогенез и механизмы развитие.....	19
1.5 Клиника и диагностика .....	27
1.5.1 Легкие когнитивные расстройства.....	28
1.5.2 Умеренные когнитивные расстройства .....	28
1.5.3 Тяжелые когнитивные расстройства .....	28
1.5.4 Диагностика.....	29
1.6 Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции.....	30
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	38
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.2 Общая характеристика исследуемых пациентов.....	39
2.3 Характеристика и методология проведения исследования, анестезиологического и хирургического обеспечения .....	41
2.3.1 Методика общей анестезии.....	41
2.3.2 Методика хирургического вмешательства.....	42
2.3.3 Мониторинг .....	43
2.3.4 Методология исследования .....	43
2.4 Контрольные показатели.....	46
2.5 План обследования .....	46
2.6 Медикаментозная терапия когнитивных расстройств .....	47
2.7 Статистический анализ.....	48

Глава 3 АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В I ГРУППЕ (СРАВНЕНИЯ) БОЛЬНЫХ.....	50
Глава 4 АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В II ГРУППЕ (Цитофлавин) БОЛЬНЫХ .....	58
Глава 5 АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В III ГРУППЕ (Целлекс) БОЛЬНЫХ .....	67
Глава 6 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ .....	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

После предложенного L.S. Rasmussen в 2001 г. определения послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [90] проведение первых крупных мультицентровых исследований ISPOCD 1 (1998) [124] и ISPOCD 2 (2000) [164] подтвердило актуальность этой проблемы для клинической практики, в том числе практикующих анестезиологов-реаниматологов. В последние годы число рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвящённых всестороннему изучению этой проблемы исчисляется десятками [153]. Последнее обстоятельство сыграло важную роль для включения ПОКД и когнитивных нарушений послеоперационного периода в последнюю редакцию МКБ-10.

Достаточно хорошо изученные вопросы эпидемиологии и факторов риска позволили сформулировать современные дефиниции [146, 158, 161, 179]. А результаты последних исследований показали, что расстройства высших психических функций (ВПФ) могут осложнить течение послеоперационного периода даже после проведения малоинвазивных лапароскопических хирургических операций и непродолжительной общей анестезии [68, 112]. В ряде последующих работ было показано, что ранняя ПОКД может являться одним из главных предикторов стойкой когнитивной дисфункции и сопровождаться ухудшением качества жизни [67, 128].

Своевременная диагностика когнитивных расстройств также может представлять определённые трудности, поскольку ранняя ПОКД не имеет явной клинической картины и может быть выявлена только при проведении нейропсихологического тестирования (НПТ) до операции и после нее [14, 76, 127]. В настоящее время существуют десятки методик НПТ, большинство из них трудоёмки, сложны для интерпретации, по объективным обстоятельствам не могут быть использованы в рутинной клинической практике и доступны узким специалистам. Поэтому стратификация и выбор методик для их использования в практической работе до сих пор являются предметом дискуссий. В последние

годы по данным международных и отечественных исследований для подтверждения ПОКД, наряду с НПТ, используются мозгоспецифические протеины (нейронспецифическая енолаза (NSE) и протеин S-100) как индикаторы мозгового повреждения и белки воспаления – СРБ, IL-6 [79, 137, 138, 144, 154, 155, 184].

До сих пор малоизученными являются вопросы патогенеза развития расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операцией. Если на рубеже веков приоритетной являлась теория о нейротоксичности препаратов для общей анестезии [75, 87, 93, 117, 174], то в настоящее время данная проблема рассматривается в более широком аспекте причин, её вызывающих. Большинство авторов придерживаются точки зрения о мультифакторном поражении ЦНС, связанным с оперативным вмешательством. Помимо повреждающего действия анестетиков изучается роль нейровоспаления в ответ на хирургическое и прочие медикаментозные вмешательства, нарушений оксигенации и ауторегуляции мозгового кровотока особенно актуальных в соответствующих областях хирургии, микроэмболизации мозговых сосудов в том числе связанных с коронавирусной инфекцией, нарушений водно-электролитного и углеводного гомеостазов, реперфузионных повреждений головного мозга в кардиохирургии с использованием искусственного кровообращения, дисбаланса нейромедиаторов с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий [10, 60, 72, 115, 167, 169, 177].

Помимо упреждения и устранения факторов с повреждающим ЦНС действием, не менее остро стоят вопросы поиска возможных путей профилактики и коррекции развивающихся расстройств. До сих пор не решён вопрос о выборе наиболее оптимального метода обезболивания с минимальным психоповреждающим действием. Нейроаксиальные методики всё шире применяющиеся в современной анестезиологической практике лимитируют применение общих анестетиков и, безусловно, имеют очевидные преимущества по сравнению с любым из методов общей анестезии [6, 13, 97]. Но в отношении выбора тотальной внутривенной или современной ингаляционной анестезии по

данным последних исследований результаты до сих пор противоречивы [108, 115, 152].

Неспецифическая профилактика нарушений ВПФ может включать любые модальности мониторинга глубины анестезии, мозгового кровотока и церебральной сатурации, управление центральной и периферической гемодинамикой, профилактику эпизодов периоперационной гипотонии, стабильное состояние основных гемостазиологических функций, что позволяет управлять и контролировать клиническую ситуацию и, таким образом, профилактировать развитие когнитивных расстройств [33, 86, 110, 185].

Результаты специфической профилактики путём медикаментозной коррекции ранней ПОКД в настоящее время достаточно разнородны и противоречивы. Есть ряд убедительных исследований в отношении эффективности высокоселективного агониста  $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмедетомидина, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, лидокаина в кардиохирургии. Но в то же время имеющая теоретические предпосылки терапия глюкокортикостероидами не подтвердила свою эффективность [182].

Принимая во внимание, что в генезе развития ПОКД принимают участие в такие механизмы, как нейровоспаление с возможным развитием апоптоза [132, 172, 181], дисбаланс нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, представляется обоснованным также использование нейропротекторов с выраженной нейропластичностью. В нашей стране накоплен определённый клинический опыт применения холинергических предшественников (цитиколин, глиатиллин) и метаболотропного церебропротектора цитофлавина [12, 15, 22, 23, 32, 33, 46, 122]. Дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

Таким образом, большое количество нерешённых проблем, актуальность проблемы нейрокогнитивной дисфункции обуславливают необходимость дальнейшего изучения механизмов развития расстройств ВПФ, связанных с анестезией и операцией, а также продолжение поиска клинически эффективных путей специфической и неспецифической профилактики развития ранней ПОКД, в том числе медикаментозной коррекции развившихся нарушений.

### **Степень разработанности темы исследования**

В нашей стране вопросам этиопатогенеза, диагностики, профилактики и лечения ПОКД посвящены исследования В.М. Женило, Н.Н. Яхно, Н.А. Шнайдер [7, 43, 59, 63]. Н.А. Шнайдер в своём диссертационном исследовании классифицировала и оценила клиническую эффективность различных вариантов нейропротекторной терапии ПОКД. Актуальности изучения расстройств ВПФ в анестезиологической практике посвящены работы Ю.С. Полушина и соавт. [36]. Ю.С. Александрович [4] анализировал осведомлённость и востребованность темы в среде практикующих анестезиологов-реаниматологов. Детальному изучению ПОКД во взрослой и педиатрической практике посвящены исследования А.М. Овезова. В своих работах он сравнил применение различных методов общей анестезии в генезе развивающихся когнитивных расстройств, рассматривал различные варианты нейропротекторной (цитиколин и цитофлавин) терапии с точки зрения их влияния на уровень мозгового повреждения [24, 35, 38, 56, 57].

В то же время вопросы возможной взаимосвязи генеза расстройств ВПФ с мозговым повреждением и воспалительным ответом освещены пока недостаточно. Если эффективности применения цитофлавина в аналогичных клинических ситуациях уже посвящён ряд исследований, то клинический опыт применения целлекса на настоящий момент имеется только в неврологической практике. Эти обстоятельства обусловили целесообразность и необходимость выполнения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения видеолапароскопической холецистэктомии при ингаляционной анестезии севофлураном путем медикаментозной коррекции ранней когнитивной дисфункции.

### **Задачи исследования**

1. Оценить изменения состояния ВПФ, маркёров мозгового повреждения, воспаления в периоперационном периоде у больных, перенесших видеолапароскопическую холецистэктомию в условиях ингаляционной анестезии севофлураном.
2. Провести корреляционный анализ между изучаемыми показателями с целью установления их роли в генезе развития ранней ПОКД.
3. Определить изменения состояния ВПФ, маркёров мозгового повреждения, воспаления в периоперационном периоде у больных, которым с целью коррекции нейрокогнитивных расстройств применялся цитофлавин.
4. Определить изменения состояния ВПФ, маркёров мозгового повреждения, воспаления в периоперационном периоде у больных, которым с целью коррекции нейрокогнитивных расстройств применялся целлекс.
5. Провести сравнительную характеристику клинической эффективности цитофлавина и целлекса для медикаментозной коррекции ранней ПОКД.

### **Научная новизна исследования**

Повышение эффективности и безопасности анестезии заключается в своевременной коррекции и профилактике осложнений послеоперационного периода, к числу которых относится ранняя ПОКД. На основании проведённых исследований доказано, что в генезе развивающихся нейрокогнитивных расстройств играют определённую роль мозговое повреждение и воспаление, обусловленные общей анестезией и хирургическим вмешательством. Доказана клиническая эффективность применения Цитофлавина и Целлекса с целью медикаментозной коррекции ранней ПОКД.



## **Методология и методы исследования**

Исследование методологически выполнено и основано на теоретических и практических принципах, которые аналогичны современным научно-исследовательским работам отечественных и зарубежных авторов. Изучены некоторые механизмы патогенеза расстройств ВПФ послеоперационного периода, теоретические и практические аспекты неспецифической и исследуются возможности медикаментозной специфической коррекции ранней ПОКД.

Для выполнения задач исследования, участвующим пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование, применялись иммуноферментные лабораторные методы исследования. Полученные результаты были обработаны с помощью современных методик статистического анализа.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Видеолапароскопическая холецистэктомия в условиях ингаляционной анестезии севофлураном осложняется развитием ранней ПОКД с повышением уровня мозгоспецифических белков (МСБ) и белков воспаления.
2. Проведение корреляционного анализа показало наличие зависимости между отрицательной динамикой нейропсихологического тестирования с уровнем мозгового повреждения и маркёров воспаления.
3. Применение цитофлавина предотвращало развитие ранней ПОКД с незначительной активацией воспалительного ответа.
4. Проведение медикаментозной терапии Целлексом профилактировало развитие ПОКД, устраняло исходный когнитивный дефицит со снижением уровня МСБ.
5. Сравнительная характеристика Цитофлавина и Целлекса показала сопоставимую клиническую эффективность обоих препаратов для

профилактики развития ранней ПОКД при меньшем уровне белков мозгового повреждения в группе применения Целекса.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены на XXII Городской научно-практической конференции «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2020); Региональной площадке «Вернадский – Алтайский край» в рамках традиционной Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» научно-образовательного консорциума «Вернадский» (Москва, 2020); XII Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА–2021», посвященной 95-летию со дня рождения академика РАН, профессора Л.Д. Сидоровой (Новосибирск, 2021); LXXXII научно-практическая конференция «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2021» (Санкт-Петербург, 2021).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 4 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования используются в практикой работе отделения анестезиологии и реанимации, общей хирургии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Барнаул». Включены в структуру преподаваемого материала на курсах повышения квалификации анестезиологов-реаниматологов и клинической ординатуры кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО.

### **Личный вклад автора**

Анализ современных литературных данных, отбор пациентов для участия в исследовании, их ведение на всех этапах периоперационного периода, статистическая обработка и анализ полученных результатов, написание диссертации и автореферата проводились лично автором.

Автору принадлежит идея исследования и её реализация на всех этапах. Он принимал непосредственное участие в определении цели исследования, постановке задач. Для выполнения поставленных задач был разработан протокол исследования, включающий в себя критерии включения пациентов, единую методологию анестезиологического обеспечения, актуализированную этапность нейропсихологического тестирования и лабораторного иммуноферментного скрининга, патогенетически обоснованный выбор препаратов медикаментозной коррекции развившихся расстройств. Доля участия автора в проведенном исследовании составляет более 90%, а в обобщении и анализе материала 100%.

### **Степень достоверности результатов**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работ ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ. Достоверность полученных результатов подтверждается необходимым количеством анализированных пациентов (90 больных), которым на этапах переоперационного периода было проведено нейропсихологическое тестирование, лабораторный иммуноферментный скрининг. В дальнейшем полученные результаты были обработаны с помощью современных методик статистического анализа с использованием программ Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23.0.

### **Объем и структура диссертации**

Работа написана на 109 страницах компьютерного текста. Включает в себя введение, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований с их обсуждением, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы. Полученные результаты

отображены в 28 таблицах, иллюстрированы 14 рисунками. Список литературы состоит из 185 источников, включая 63 отечественных и 122 – зарубежных авторов.

### **Благодарность**

Автор выражает признательность и благодарность научному руководителю данной работы, доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Вадиму Валентиновичу Шмелеву, руководителю кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО доктору медицинских наук, профессору Михаилу Израиловичу Неймарку, руководителю отделения анестезиологии-реанимации ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», кандидату медицинских наук, Андрею Александровичу Булганину, руководителю отделения общей хирургии, кандидату медицинских наук Александру Александровичу Пантюшину.

## Глава 1

### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Одной из важнейших задач современной анестезиологической клинической практики является обеспечение комфортного состояния пациентов в периоперационном периоде. Этот принцип трактуется очень широко, начиная от устранения эмоциональной лабильности и тревожности в предоперационном периоде, адекватного анестезиологического обеспечения в процессе хирургического вмешательства, эффективного послеоперационного обезболивания с ранней активизацией пациентов, отсутствия послеоперационной тошноты и рвоты, мышечной дрожи, избыточной седации и заканчивая устранением когнитивных расстройств.

Расстройства высших психических функций (ВПФ) с развитием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) в последнее время затрагивают интересы всё большего числа клиницистов, в том числе практикующих анестезиологов-реаниматологов [101]. Медико-социальная значимость данной проблемы нередко бывает недооценена, тогда как развитие когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает качество жизни, нивелируя успехи как проведённого оперативного вмешательства, так и анестезиологического пособия. По последним данным расстройства ВПФ могут осложнить течение послеоперационного периода после проведения малоинвазивных, в том числе лапароскопических хирургических операций, и непродолжительной общей анестезии. В ряде работ [130, 148] показано, что ранняя ПОКД является одним из главных предикторов стойкой когнитивной дисфункции.

Если до конца прошлого века в генезе мозгового повреждения после общей анестезии приоритетной была гипотеза о нейротоксичности анестетиков, то в настоящее время общепризнанной считается точка зрения о полиэтиологичности ПОКД. В качестве причин развития нарушений ВПФ рассматриваются не только

факторы, связанные с проведением общего обезболивания, но и связанные с характером и объёмом оперативного вмешательства, самим пациентом. В обзоре N. Patel et al. [139] в систематическом обзоре на основании анализа 130 РКИ выявил основные причины, приводящие к развитию ПОКД. К ним относятся: проведение общей анестезии (15 исследований), снижение системное артериального давления (5), нарушения церебральной ауторегуляции (4), развитие системных воспалительных реакций с последующим нейровоспалением (26), нерациональная нейропротекция (17), как гипотермия, так и согревание (19 и 6 соответственно). К другим предикторам ПОКД ряд авторов относят пожилых пациентов и детей, мужской пол, низкий образовательный ценз, исходный когнитивный дефицит, тревожно-депрессивные расстройства в анамнезе, неврологические, особенно сосудистого генеза, заболевания [147, 148].

В настоящее время нет единого мнения о патогенезе развития ПОКД и, по мнению большинства авторов, она может развиваться в результате сочетанного мультифакторного влияния на структуры центральной нервной системы (ЦНС) [1, 81, 126, 131, 156]. В формировании расстройств ВПФ послеоперационного периода, безусловно, играют роль нейротоксические эффекты препаратов общей анестезии, системный воспалительный ответ с последующим нейровоспалением в ответ на операционный стресс и хирургическую травму, нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, обусловленные эпизодами интраоперационной гипотонии, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за реперфузионных повреждений после радикальных кардиохирургических и сосудистых вмешательств, тяжёлые нарушения водно-электролитного и углеводного обменов, обмена металлов в головном мозге, нарушения кислородного гомеостаза, дисбаланс медиаторных систем ЦНС с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий, микроэмболизация сосудов головного мозга как следствие системного эндотелиита при COVID инфекции [147, 159, 160].

Поэтому до настоящего времени вопрос о возможностях как профилактики, так и лечения ПОКД остается не до конца решённым, поскольку нет единой точки

зрения, общепризнанной эффективной клинической стратегии и клинических рекомендаций как по профилактике, так и лечению когнитивных расстройств раннего послеоперационного периода. В ряде работ с целью профилактики расстройств ВПФ послеоперационного периода предлагаются использование малоинвазивных лапароскопических хирургических вмешательств [91], анестезиологических технологий с использованием анестетиков ультракороткого действия, применение нейроаксиальных и проводниковых методов обезболивания в качестве моноанестезии и как анальгетического компонента общего обезболивания при сочетанной анестезии [145].

В связи с тем, что проведение хирургического вмешательства в условиях общей анестезии может сопровождаться развитием системного воспалительного ответа с последующим формированием нейровоспаления и дисбалансом нейромедиаторных и нейротрансмиттерных взаимодействий, представляется перспективным использование нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы и церебропротекторов с выраженной нейропластичностью. Полученные результаты по применению данных медикаментозных вмешательств достаточно неоднородны, в большинстве своём пока носят пилотный характер и в последующем должны быть подвергнуты более тщательной рандомизации и систематизации [36, 48].

Таким образом, рассматриваемая проблема является современной и актуальной для клинической медицины, обусловлена мультифакторным и не до конца изученным патогенезом развития ПОКД, достаточно высокой частотой её развития с ухудшением качества жизни, что предопределяет поиск эффективных путей профилактики и коррекции развивающихся расстройств.

## **1.1 Современные дефиниции**

По определению L.S. Rasmussen, которое он предложил в 2001 году, послеоперационная когнитивная дисфункция или ПОКД (F06.7 – лёгкое расстройство; F07.8 – умеренные когнитивные нарушения – по МКБ-10) – это

когнитивное расстройство, которое развивается в раннем и может сохраняться в позднем послеоперационном периоде. Чаще всего клинически проявляется в виде нарушений памяти и других высших психических функций (внимания, мышления, речи и т.п.), подтверждается снижением результатов нейропсихологического тестирования (НПТ) в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или  $\pm 1SD$ ) от дооперационного уровня [90].

Согласно последнему определению Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders), предложенному 29.08.2016 г. на 16-м Всемирном конгрессе анестезиологов (16-th World Congress of Anaesthesiologists, Гонконг, 2016), и затем задекларированным 05.06.2017 г. в Женеве (Euroanaesthesia, 2017), диагностика ПОКД основывается на снижении показателей НПТ до и после операции не менее  $\pm 1,96 SD$  по результатам не менее двух локусов из батареи, включающей 5-10 тестов [83].

До недавнего времени ПОКД **классифицировали** следующим образом:

1. острая или краткосрочная форма (Acute postoperative cognitive dysfunction или Short-term cognitive disturbance) – её продолжительность составляла до 1 нед. после оперативного лечения;
2. промежуточная форма (Intermediate postoperative cognitive dysfunction) – её длительностью была до 3 месяцев после операции;
3. долгосрочная форма (Long-term Cognitive Decline или Prolonged postoperative cognitive dysfunction) – когда когнитивные нарушения сохранялись в течении 1-2 лет и более.

По современной номенклатуре, о наличии ПОКД можно судить только с 7-х суток послеоперационного периода. Когнитивные нарушения, сохранившиеся до 3 мес. после операции (ранее определявшиеся как «промежуточная форма ПОКД»), расцениваются как отсроченное нейрокогнитивное восстановление (Delayed neurocognitive recovery).



## 1.2 Эпидемиология

Впервые результаты по эпидемиологии ПОКД были опубликованы Р. Bedford в журнале Lancet в 1955 г. Ретроспективный анализ 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии показал, что у 10% пациентов после операции развивались расстройства ВПФ [70]. В результате рандомизированных исследований International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction – ISPOCD 1 и ISPOCD 2 были получены результаты, подтвердившие актуальность этой проблемы.

В результате проведения ISPOCD 1 (1998) у 9,9% больных когнитивные расстройства сохранялись в течение 3 месяцев после операции, а у пациентов старшей возрастной группы (более 75 лет) стойкая ПОКД была выявлена в 14% случаев [124]. Исследования ISPOCD 2 (2000) показало частоту развития ранней ПОКД после некардиохирургических операций у пациентов среднего возраста (40-60 лет) в 19,2% случаев, у пожилых пациентов в 21,4%, а частота стойкой ПОКД была у 6,2% всех обследованных больных [164].

Т. Monk et al. [149] в своей работе обследовали 1064 больных разных возрастных групп, которым были проведены под общей анестезией различные некардиохирургические операции. Нейропсихологическое тестирование проводилась по методологии ISPOCD. У молодых пациентов (18-39 лет) ранняя ПОКД развивалась в 36,6% и в 5,7% через 3 месяца после операции, в средней возрастной группе (40-59 лет) краткосрочная ПОКД регистрировалась в 30,4% случаев, промежуточная форма – в 5,6%, а у пожилых больных старше 60 лет – в 41,4 и 12,7% соответственно. Была выявлена достоверная зависимость наличия ПОКД в анамнезе и выживаемости пациентов, если она сохранялось спустя 3 месяца после операции, летальность в течение первого года после проведенного оперативного лечения была гораздо выше, чем при отсутствии ПОКД (10,6% против 2,1%,  $p=0,02$ ) (уровень убедительности рекомендаций – IIa, уровень достоверности доказательств – B). Обращал на себя внимание тот факт, ПОКД в позднем послеоперационном периоде чаще развивалось у пациентов старше 60

лет с низким образовательным цензом и хронической цереброваскулярной недостаточностью [129].

В последние годы число работ, посвящённых ПОКД, неуклонно возрастает, за последние годы в базах данных PubMed, MEDLINE имеются результаты 35 метаанализов и данные более 100 рандомизированных клинических исследований (РКИ). В недавнем систематическом обзоре анализировано 7 статей и данные нейropsychологического исследования 2796 пациентов. Тесты проводились на 7-е сутки после операции, через 3 месяца и в долгосрочной перспективе (12-60 месяцев). Ранняя ПОКД развивалась с различной частотой: от 17 до 56% с тенденцией к разрешению со временем (3-34,2%). Выявлены факторы риска ПОКД: пожилой возраст, инсулинорезистентность, короткий срок обучения. Тип хирургической процедуры, анестезия не влияли на возникновение когнитивных расстройств [175]. В рандомизированном контролируемом исследовании 60 пожилых пациентов старше 60 лет в ортопедической хирургии по замене коленного сустава под общей анестезией частота развития ранней ПОКД составила 20% [40, 143].

Последние исследования стратифицировали в группу риска развития ПОКД не только пожилых пациентов, но и детей. Они показали максимальную выраженность нейротоксического действия общих анестетиков у детей младшей возрастной группы. Оно может проявляться не только развитием ПОКД, но и нарушениями нейropsychологического развития как в послеоперационном периоде, так и отсрочено, с объединённым соотношением рисков ( $HR=1,25$ ; 95% ДИ: 1,13-1,38;  $p<0,001$ ) у детей, перенесших первую анестезию до 4-летнего возраста. Эти обстоятельства явились основанием, что в 2016 г. FDA сделала заявление по ограничению использования анестезии или седации у маленьких детей и беременных женщин. В нём подчёркивается потенциальный риск проведения общей анестезии у детей до 3-летнего возраста и в третьем триместре беременности [35].

### 1.3 Факторы риска

В последние годы с позиций доказательной медицины (уровень убедительности рекомендаций – II, уровень достоверности доказательств – A, B) предикторами развития расстройств ВПФ в послеоперационном периоде являются: мужской пол, возраст (дети до 3-х лет, и пациенты старше 60 лет) [35, 40, 147, 154, 170]; третий триместр беременности; хроническая цереброваскулярная недостаточность, последствия перенесённого инсульта, исходный когнитивный дефицит, алкоголизм, низкий уровень образования [82]; генетическая предрасположенность (по наличию аллели эпсилон 4 аполипопротеина E) [65]. Также на частоту и тяжесть ПОКД влияют длительность и кратность общей анестезии, особенно при продолжительности наркоза свыше 3,5-4 часов [102, 142, 157].

Проведённый S.E. Mason et al. [125] метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования убедительно (OR=1,34; 95% ДИ: 0,93-1,95) показал зависимость ПОКД от выбранного метода анестезии, а именно: общая анестезия по сравнению с проводниковой повышает риск развития ПОКД [94]. Существенно возрастает риск развития когнитивных нарушений в реконструктивной сосудистой хирургии сонных артерий и кардиохирургии [16, 51, 92], особенно с использованием искусственного кровообращения. В исследованиях [9, 21] показано развитие нейрокогнитивных нарушений различной степени тяжести у 30-70% оперированных больных после кардиохирургических вмешательств.

### 1.4 Патогенез и механизмы развития

Несмотря на большое количество как клинических, так и экспериментальных исследований, подтверждающих теорию нейротоксичности общих анестетиков, в настоящее время патогенез развития нарушений ВПФ в

послеоперационном периоде представляет собой многофакторный процесс. Это подтверждается отсутствием существенного снижения частоты развития ПОКД несмотря на широкое применение современных ингаляционных анестетиков, у которых по мнению большинства авторов [18, 26, 50] церебро- и нейропротективные свойства превалируют над возможными нейротоксическими эффектами, и нейроаксиальных методик не только в качестве компонента анестезиологического обеспечения, но и для послеоперационного обезболивания. Актуальна и современна точка зрения, что механизм развития ПОКД представляет собой комплекс патофизиологических изменений в ЦНС, развивающихся под действием многочисленных неблагоприятных факторов всего периоперационного периода и факторов риска [20, 37, 59].

К структурам ЦНС, где развивается вызванное общей анестезией нейроповреждение, относятся: медиальное септальное ядро, ретикулярная формация, ядра таламуса, гиппокамп, неокортекс (лобная, теменная, височная и затылочная доли), гипоталамус [10, 60].

Общая анестезия может оказывать комплексное неблагоприятное влияние на функциональные взаимодействия и морфологическую структуру нейронов. Как современные ингаляционные, так и внутривенные анестетики могут нарушать работу мембранных транспортных систем с повышением клеточной проницаемости. Угнетаются энергетические процессы в цикле Кребса и дыхательной цепи митохондрий, что в конечном итоге сопровождается нарушениями метаболизма и кальциевого гомеостаза в нейронах с активацией процессов апоптической гибели нейрона через активацию каспаз [24, 38].

Продолжаются исследования не только нейротоксического влияния общих анестетиков, но и возможные резидуальные эффекты продуктов их биотрансформации с возможным отсроченным неблагоприятным влиянием на ЦНС. Изучается оптимальный уровень интраоперационной антиноцицептивной защиты. Её несостоятельность может сопровождаться перевозбуждением и последующим истощением энергетического баланса нейронов коры головного мозга и обуславливать проблемное нейрокогнитивное восстановление [2, 39].

Также в развитии послеоперационных когнитивных расстройств значительную роль могут сыграть как инциденты непреднамеренного интранаркозного пробуждения, так и чрезмерно глубокий уровень интраоперационного угнетения сознания, существенно ухудшающие качество жизни больных в отдаленном периоде [116].

Продолжают изучаться не только механизмы антиноцицептивной защиты общих анестетиков от операционного стресса, но и их комплексное влияние на различные структуры головного мозга и нейромедиаторные взаимодействия с возможным развитием нейротоксических эффектов и нейрокогнитивных расстройств [85]. Пропофол, барбитураты, бензодиазепины, изофлюран, галотан угнетают активность ГАМК-рецепторов, нейронов коры головного мозга, ретикулярной формации – основной активирующей системы ствола мозга. Некоторые анестетики могут опосредованно блокировать глутаматные и ацетилхолиновые рецепторы лимбической зоны и таламуса, ответственные за поведение и эмоции – гиппокамп, миндалевидные тела и зрительный бугор. Кетамин, закись азота, ксенон опосредованно воздействуют на ГАМК-рецепторы коры, угнетая NMDA – одни из главных возбуждающих рецепторов ЦНС [74].

Современные препараты для ингаляционной анестетики - севофлуран и изофлуран, несмотря на изученные церебропротективные эффекты, могут вследствие  $\beta$ -амилоидной нейротоксичности и активации каспаз вызывать апоптоз нейронов [28, 52, 62, 167].

Пропофол и дексметомедин в экспериментальных моделях *in vitro* приводят к усилению фосфорилирования тау-протеина гиппокампа мышей [151]. Общая анестезия более 1 часа из-за повреждения тау-протеина одного из основных белков внутренней мембраны нейронов может быть непосредственной причиной гибели клеток головного мозга [84, 166].

В связи с различным механизмом действия общих анестетиков на мозговые структуры до сих пор актуален и дискуссионен вопрос выбора наиболее рационального метода анестезии с целью минимизации психоповреждающего действия, что подтверждается многочисленными исследованиями.

Метаанализ 15 РКИ 1854 пожилых некардиальных пациентов показал, что частота ранней ПОКД после анестезии пропофолом была заметно ниже, чем после ингаляционной анестезии ( $RR=0,37$ ; 95% ДИ: 0,15-0,88;  $p=0,025$ ), а результаты НПТ после анестезии пропофолом были значительно выше, чем после ингаляционной анестезии ( $SMD: 0,59$ ; 95% ДИ: 0,07-1,11,  $p=0,026$ ) [100, 150, 180]. В то же время при метаанализе 28 РКИ с 4 507 рандомизированными участниками старше 60 лет, перенесшими аналогичные с предыдущим исследованием оперативные вмешательства, были получены доказательства низкой достоверности того, что тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола может снизить ПОКД ( $SMD: -0,52$ ; 95% ДИ: 0,31-0,87) по сравнению с ингаляционной анестезией [108, 115, 152].

В проспективном отечественном рандомизированном исследовании ( $n=40$ ) при каротидной эндартерэктомии зарегистрировано снижение когнитивной функции по MoCA  $\geq 2$  баллов у 55% (1-й день) и 35% (5-й день) у пациентов группы тотальной внутривенной анестезии пропофолом, что существенно выше, чем в группе ингаляционной анестезии севофлураном, где частота зарегистрированной ПОКД была значимо меньше (35% на 1-й день и 5% – 5-й день) [8, 123].

Исследования других внутривенных анестетиков продемонстрировали следующие результаты. Метаанализ применения кетамина в 3 РКИ показал более низкий риск развития ПОКД ( $OR=0,34$ ; 95% ДИ: 0,15-0,73) [113]. Метаанализ 26 РКИ показал, что периперационное применение дексметомидина значительно снизило частоту ПОКД ( $OR=0,59$ ; 95% ДИ: 0,45-2,95) и улучшило оценку нейропсихологического тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) ( $SMD=1,74$ ; 95% ДИ: 0,43-3,05) по сравнению с группами без его применения [71, 96].

В ряде исследований анализируется взаимосвязь частоты развития ПОКД и глубины анестезии [5]. Так при метаанализе десяти РКИ с участием 3 142 пациентов показано, что частота ПОКД в группе легкой анестезии была значительно ниже, чем в группе глубокой анестезии в 1-й день ( $RR=0,14$ ; 95% ДИ:

0,04-0,45;  $p>0,10$ ) и через 3 месяца после операции ( $RR=0,72$ ; 95% ДИ: 0,54-0,96;  $p>0,10$ ) [119]. В другом РКИ 66 пожилых пациентов в ортопедической хирургии по замене коленного сустава под общей анестезией частота развития ранней ПОКД на 7-е сутки послеоперационного периода составила 20% при уровне BIS 40-50, тогда как в сравниваемой группе при BIS 55-65 всего лишь 3,3% [135]. Другой метаанализ 4 исследований не показал значимой корреляции частоты развития ПОКД между группами с низким и высоким уровнем BIS ( $RR=0,84$ ; 95% ДИ: 0,21-3,45;  $p>0,05$ ) [169].

Безусловный интерес представляют исследования влияния проводниковых методов анестезии, которые всё шире применяются в качестве анестезиологического обеспечения благодаря современным возможностям УЗИ-навигации, на состояние ВПФ. Особенно актуально это для современных нейроаксиальных методик, поскольку при любом варианте их применения (моноанестезия, компонент антиноцицептивной защиты при сочетанной анестезии, послеоперационная продлённая эпидуральная аналгезия) существенно меньше применяемые дозы препаратов общего действия. Так в семи РКИ с участием 1 031 пациента результаты показали, что частота ПОКД была значительно ниже у пациентов, которым проводилась нейроаксиальная анестезия, чем у пациентов, которым проводилась общая анестезия через один и три дня после операции ( $p<0,05$ ). Однако никакой значимой разницы между двумя видами анестезии не было через семь дней и три месяца после операции ( $p>0,05$ ) [6, 13, 97].

Мультицентровое рандомизированное исследование у больных старше 60 лет при полостных некардиологических операциях выявило существенное снижение числа случаев развития ПОКД при применении регионарной анестезии в течение первой недели после операции. Характерная для эпидуральной и спинальной аналгезии адекватная антиноцицептивная защита и ограниченное применение общих анестетиков, надёжная периоперационная профилактика сердечно-сосудистых, лёгочных, почечных, тромбоэмболических, инфекционных осложнений не только улучшают результаты хирургического лечения, но и

способствуют профилактике развития ПОКД и улучшению качества жизни пациентов [11, 47, 53, 136, 177, 178].

В последнее время всё большее значение приобретает роль нейровоспаления в генезе психоповреждающего действия нейронов [72, 95, 163, 183]. Его причиной является системный воспалительный ответ на хирургическое вмешательство и операционный стресс, неадекватное послеоперационное обезболивание, инвазивные процедуры и прочие медикаментозные вмешательства. Он сопровождается выбросом в системный кровоток мощных провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), которые способны нарушать целостность и проникать через гематоэнцефалический барьер. Благодаря чему происходит миграция макрофагов и активированных лейкоцитов в паренхиму головного мозга и происходит активация микроглии и астроцитов, в результате инициируется нейровоспаление с нарушением функционального состояния нейронов и клинически может проявиться развитием когнитивных расстройств. Данную теорию подтверждает метаанализ 13 исследований, который показал наличие корреляционной зависимости между ПОКД и IL-6 и протеином S-100 – маркёром мозгового повреждения [103, 140]. В другом метаанализе 15 РКИ 1854 пожилых некардиальных пациентов было показано, что уровни IL-6 (SMD: -2,027; 95% ДИ: -3,748– -0,307;  $p=0,021$ ) и TNF- $\alpha$  (SMD: -0,68; 95% ДИ: -0,93– -0,43;  $p<0,001$ ) были значительно ниже после анестезии пропофолом, чем после ингаляционной анестезии [100, 121].

Довольно неожиданные результаты в плане снижения уровня основных провоспалительных цитокинов продемонстрировал широко применяющийся в анестезиологии и интенсивной терапии атарактик дексмететомидин. Проведённый метаанализ в 26 РКИ показал, что периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD=-1,31; 95% ДИ: -1,87-0,75;  $p<0,001$ ) и TNF- $\alpha$  (SMD=-2,14; 95% ДИ: -3,14-1,14;  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой без применения дексмететомидина [96].



Интересной и перспективной представляется формирование возможного дисбаланса нейромедиаторных и нейротрансмиттерных (адренергических, холинергических, NMDA и ГАМК-ергических) взаимодействий в ЦНС, накоплении медиаторов возбуждения [133]. Развивающиеся нарушения в определённой степени обуславливают как фармакологическую нейротоксичность общих анестетиков, так и развитие нейровоспаления.

В ряде случаев вследствие дефицита холинергической активности может развиваться центральный антихолинергический синдром – достаточно редкое специфическое осложнение общей анестезии. Клинически проявляется замедлением пробуждения, резким психомоторным возбуждением после него с возможным развитием выраженной мышечной дрожи. Дисбаланс ацетилхолина в центральной нервной системе может быть потенцирован рядом препаратов, используемых при проведении общей анестезии, а именно: атропин – проявляет антагонистическое действие к рецепторам мускарина; опиаты, атарактики с тропностью к бензодиазепиновым рецепторам, центральные  $\alpha_2$  – адреномиметики (клофелин) – вызывают снижение секреции ацетилхолина; антигистаминные препараты обладают смешанным механизмом действия [42, 104]. Развитие центрального антихолинергического синдрома может стать дополнительным триггером развития нейрокогнитивных расстройств послеоперационном периоде.

Хирургическое вмешательство, как было показано в одном из последних исследований, может сопровождаться нарушением гомеостаза железа, с его накоплением в головном мозге и особенно в гиппокампе и способствует ухудшению когнитивных показателей. Избыточное количество железа вызывает окислительный стресс и нарушение функции митохондрий. В дальнейшем нарушается метаболизм глюкозы и снижается выработка АТФ за счёт дисрегуляции экспрессии ключевых ферментных генов и белков. В результате дисрегуляции метаболизма железа и глюкозы может инициироваться апоптоз нейронов [64].

ПОКД может быть потенцирована в результате повреждающего действия гипоксии, которая может быть общей (гипоксемия, острая анемия,

гипоциркуляция), так и локальной (падение мозгового кровотока, его перераспределение). Для оптимального транспорта и потребления  $O_2$  и предупреждения церебральной гипоксии необходимо поддержание оптимальной мозговой перфузии [77]. Ведущая роль в её поддержании принадлежит церебральному перфузионному давлению, величина последнего прямо пропорционально зависима от среднего артериального давления и обратно пропорционально от внутричерепного давления. Величина последнего чаще имеет тенденцию к повышению при тяжёлых нейрохирургических ситуациях и значительно реже оказывает значимое влияние на мозговой кровоток в рутинной хирургической практике.

Поэтому изучению влияния системного артериального давления на церебральную перфузию и, соответственно, на формирование ПОКД в последнее время посвящено ряд исследований. Метаанализ 24 РКИ с участием 4 317 пациентов (средний возраст 63 года) показал, что артериальная гипертензия не была достоверно связана с риском ПОКД ( $OR=1,01$ ; 95% ДИ: 0,93-1,09;  $p=0,82$ ), хотя среди 8 исследований с участием  $>75\%$  мужчин обнаружена ассоциация гипертензии с повышением риска ПОКД на 27% ( $OR=1,27$ ; 95% ДИ: 1,07-1,49;  $p=0,005$ ) [106, 111]. В другом РКИ приняли участие 360 участников из группы с низкой целевой группой и 341 участник из группы с высокой целевой группой артериального давления (АД). Результаты показали отсутствие существенной разницы между группой с низкой целевой и группой с высокой целевой по частоте развития ПОКД ( $RR=1,26$ ; 95% ДИ: 0,76-2,08;  $p=0,37$ ) [168]. У 731 пациента в трех РКИ сравнивали поддержание низкого систолического АД ( $<80$  мм рт. ст.) и высокого систолического АД ( $>80$  мм рт. ст.) во время искусственного кровообращения при аортокоронарном шунтировании. ПОКД развивалась в 6,4% всех случаев. Поддержание низкого уровня САД не уменьшало частоту возникновения ПОКД (95% ДИ: 0,277-3,688;  $p=0,986$ ). Более короткое время искусственного кровообращения уменьшало частоту возникновения ПОКД независимо от целевого значения САД (95% ДИ: -0,949-0,089;  $p=0,017$ ) [118, 165].

Сопряжённый с поддержанием оптимальной мозговой перфузии мониторинг церебральной сатурации также может способствовать снижению числа случаев развития когнитивных расстройств. Так в рандомизированном исследовании 192 в основной группе и 138 пожилых пациентов в контрольной группе после абдоминальных операций оптимизация глубины анестезии путём мониторирования биспектрального индекса и мониторинг церебральной сатурации способствовали достоверному ( $p=0,020$ ) снижению частоты развития ранней ПОКД [69, 78, 135].

Ожирение и сопутствующая ему коморбидная патология становятся всё более актуальными для современного цивилизованного общества, а присущий ожирению метаболический синдром – весьма распространённая тема для обсуждения в сообществах терапевтов. Нередко таким больным предстоит оперативное вмешательство в условиях общей анестезии с предположительно высоким риском развития расстройств ВПФ. Но проведённые исследования не смогли убедительно подтвердить эту гипотезу. Метаанализ 1432 пациентов старше 60 лет с индексом массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$  по сравнению с  $\leq 30 \text{ кг/м}^2$  выявил несущественно более высокий риск ПОКД ( $OR=1,27$ ; 95% ДИ: 0,95-1,70;  $p=0,10$ ) [107]. В 17 исследованиях 2725 пациентов (средний возраст 67 лет) не обнаружено связи гиперхолестеринемии с риском развития ПОКД ( $OR=0,93$ ; 95% ДИ: 0,80-1,08;  $p=0,34$ ). Применение статинов до операции было связано со снижением риска ПОКД в восьми исследованиях ( $RR=0,81$ ; 95% ДИ: 0,67-0,98;  $p=0,03$ ), но данные о продолжительности лечения отсутствовали [105, 162].

### 1.5 Клиника и диагностика

Нейрокогнитивные расстройства в раннем послеоперационном периоде проявляются ухудшением состояния ВПФ. Чаще всего они проявляются расстройствами памяти и, по мере усугубления степени тяжести, присоединяются нарушения внимания, речи, счета, пространственно-временной ориентации,

способности к абстрактному мышлению, развивается или усиливается депрессия. Чаще всего могут быть выявлены в результате применения тех или иных модальностей НПТ. Диагноз ПОКД ставится в случаях, если разница в показателях НПТ составляет не менее  $\pm 1,96$  SD от исходных значений по результатам не менее двух тестов из батареи, включающей 5-10 тестов [14, 29, 49].

### **1.5.1 Лёгкие когнитивные расстройства**

При лёгких когнитивных нарушениях затруднения в повседневной деятельности не выражены. В основном это нарушения усвоения и запоминания нового материала. Эти «субъективные» расстройства существенно не влияют на повседневную жизнь человека, могут не выявляться при проведении тестов. Нередко лишь сам пациент отмечает ухудшение своей индивидуальной нормы памяти и отмечается отсутствие нарушений повседневной активности [7, 27, 63].

### **1.5.2 Умеренные когнитивные расстройства**

Термин «умеренные когнитивные расстройства» (MCI, Mild Cognitive Impairment) был включён в МКБ-10 как самостоятельная нозологическая единица. Проявляются существенными нарушениями в повседневной деятельности с наиболее выраженными нарушениями памяти и её сохранением лишь на хорошо заученную и личную информацию, что и предопределяет социальный дискомфорт. В большинстве своём присоединяются нарушения нескольких когнитивных функций. Могут отмечаться расстройства мышления, внимания, речи, снижается способность к обучению, отмечается повышенная утомляемость, тревожность и склонность к депрессии. Но ведущим клиническим проявлением остаётся ослабление памяти (у 85% пациентов) [3, 59].

Умеренные когнитивные расстройства занимают промежуточное положение между нормальным старением и выраженной деменцией и отмечаются

у 11-17% пожилых людей. Самостоятельное обращение к врачу, по мнению большинства неврологов, - один из дифференциальных признаков, отличающих умеренные когнитивные расстройства от лёгких форм деменции. При развитии деменции пациента к врачу приводят родственники.

### **1.5.3 Тяжёлые когнитивные расстройства**

Тяжёлые когнитивные нарушения проявляются выраженными нарушениями познавательных функций из-за неспособности запоминать новую информацию, и воспроизводить имеющуюся, что в конечном счёте приводит к бытовой и социальной дезадаптации пациента. Помимо этого страдают и другие когнитивные функции – мышление, память, речь. Это уже деменция (слабоумие) - тяжёлые расстройства в интеллектуальной сфере, приобретённые человеком в результате заболевания или повреждения головного мозга, а также других нарушений.

### **1.5.4 Диагностика**

С целью определения функционального состояния ВПФ применяются нейропсихологические методы исследования, представляющие собой различные модальности нейропсихологического тестирования. Общее их количество более 70, многие из них сложны для воспроизводства и клинической интерпретации, квалифицированно используются специалистами узкого профиля, занимающимися этой проблематикой (психологи, нейропсихологи, нейрофизиологи...). В повседневной реанимационно-анестезиологической клинической практике для скрининговой оценки состояния ВПФ и диагностики ПОКД по данным отечественных и международных источников применяются:

- краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Используется для оценки когнитивных доменов, как то ориентировка, память, восприятие, речь;

- в последнее время MMSE чаще заменяет более информативная Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), которая позволяет определить функциональное состояние большего количества когнитивных функций, а именно: память, внимание, исполнительные навыки, речь, ориентацию в пространстве, другие более сложные интеллектуальные функции [34, 134, 173];
- FAB (frontal assessment battery) – батарея тестов оценки лобной дисфункции. Шкала включает в себя последовательное выполнения ряда тестов, на основании анализа которых производится диагностика когнитивных нарушений с преимущественным поражением префронтальных структур [31, 88, 130, 171].

Современным и малоизученным направлением диагностики послеоперационных когнитивных нарушений являются лабораторные методы исследования. С этой целью с помощью иммуноферментного анализа определяют мозгоспецифические белки, как маркеры повреждения нервной системы [73].

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) - фермент нейронов ЦНС. Является одним из основных онкомаркёров повреждения нервной системы, но активность NSE также может повышаться при ишемическом и токсическом поражениях головного мозга [66, 137, 138, 144].

Сывороточный протеин S-100 - белок астроцитарных глиальных клеток нервной системы, в основном звездчатых и шванновских клеток. Увеличение концентрации протеина S-100 в ликворе и плазме крови происходит вследствие нарушения целостности мембраны нейрона и/или повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, поэтому это надёжный маркёр повреждения центральной нервной системы. Определения концентрации сывороточного протеина S-100 используется для диагностики ПОКД [43, 79, 155, 184].

## 1.6 Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции

Как и при любом патологическом состоянии, так и при развитии ПОКД, понятен и закономерен интерес клиницистов к поиску возможных эффективных путей профилактики и лечения развившихся нарушений. В настоящее время в современной анестезиологической практике разработаны и успешно применяются ряд направлений и технологий, направленных на достижение периоперационной церебропротекции с целью профилактики развития ПОКД [33]. К ним относятся:

- стратификация пациентов с возможностью развития ПОКД с учетом имеющихся факторов риска, которым показано проведение нейропсихологического тестирования (НПТ) в периоперационном периоде ;
- обеспечение интраоперационной профилактики ПОКД применением современных внутривенных (пропофол, дексмедетомидин, многокомпонентная неопиатная анестезия), ингаляционных анестетиков третьего поколения (севофлуран, десфлуран), широким применением проводниковой анестезии и нейроаксиальных методик, малоинвазивных хирургических технологий и комплексом специальных мероприятий, улучшающих качество анестезиологического обеспечения (*неспецифическая профилактика*);
- в случаях развития ПОКД – проведение как можно более ранней медикаментозной терапии развившихся когнитивных расстройств (*специфическая профилактика*), так как своевременно скорректированная ранняя ПОКД в большинстве случаев – явление потенциально обратимое и при своевременном купировании не будет являться предиктором развития поздних когнитивных нарушений.

В течение оперативного вмешательства, помимо рационального выбора метода анестезиологического обеспечения, с целью уменьшения

интраоперационного мозгового повреждения могут использоваться ряд технологий (неспецифическая профилактика ПОКД):

1. Нейромониторинг глубины анестезии BIS, а при его отсутствии в случаях применения ингаляционных анестетиков MAC – минимальная альвеолярная концентрация. Необходим как для надёжной профилактики случаев интранаркозного пробуждения, так и чрезвычайно важен для достижения оптимальной глубины анестезии, адекватной антиноцицептивной защиты – доказанных триггеров развития ПОКД;
2. Управление гемодинамикой и профилактика развития периоперационной артериальной гипотонии с целью сохранения ауторегуляции мозгового кровотока для достижения необходимого уровня церебрального перфузионного давления с целью обеспечения транспорта и потребления  $O_2$  в головном мозге;
3. Поддержание оптимального функционального состояния основных гемостазиологических функции (транспорта кислорода, водно-электролитного обмена и кислотно-щёлочного состояния, уровня гликемии и системы гемостаза). Для поддержания нормальной функции и жизнеспособности головной мозг требует постоянной доставки  $O_2$  и глюкозы, так как он, составляя не более 2% массы тела, в покое потребляет до 20% получаемого организмом человека кислорода, из-за чего наиболее чувствителен к гипоксии. Нарушения доставки кислорода и глюкозы приводят к церебральной ишемии, расстройствам метаболизма, которые могут усугубиться в результате последующего развития синдрома «ишемии-реперфузии» [24, 36, 130].

Большинство из этих технологий давно и с успехом используются в клинической практике, но ряд из них особенно эффективен для профилактики развития ПОКД, что подтверждают результаты ряда исследований [17, 25]. Так метаанализ 8 исследований показал, что BIS-мониторинг эффективен для профилактики ранней ПОКД в когорте из 2138 пациентов 16,1% против 22,8% для групп BIS и без BIS соответственно ( $RR=0,71$ ; 95% ДИ: 0,59-0,85;  $p=0,590$ ) [116]. Следующий метаанализ включал 22 РКИ с участием 6356 пациентов. Данные 12 исследований, включавших 4976 пациентов показали, что использование



интраоперационного мониторинга ЭЭГ снизило частоту ПОКД до 3 месяцев после операции (OR=0,69; 95% ДИ: 0,49-0,96;  $p=0,03$ ), но частота ранних ПОКД осталась неизменной (OR=0,61; 95% ДИ: 0,35-1,07;  $p=0,09$ ). В остальных 10 исследованиях у 1380 участников результаты показали, что интраоперационный мониторинг церебральной сатурации может снизить частоту ПОКД (OR=0,53; 95% ДИ: 0,39-0,73;  $p<0,0001$ ) [89]. Метаанализ пятнадцати РКИ, включавших 2057 пациентов (1018 в группе вмешательства и 1039 в контрольной группе) показал, что интраоперационное ведение, основанное на использовании церебральной оксиметрии, было связано со снижением частоты ПОКД (RR=0,54; 95% ДИ: 0,33-0,90;  $p=0,02$ ) и значительно меньшей продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии (95% ДИ: -0,37– -0,05;  $p=0,009$ ) [109].

Результаты специфической профилактики путём медикаментозной терапии когнитивных расстройств раннего послеоперационного периода наряду с достаточно убедительными исследованиями в большинстве своём неоднородны по своей значимости и требуют более тщательной рандомизации [41, 162]. Последнее обстоятельство чрезвычайно актуально для весьма популярных в нашей стране препаратов, относящихся к тем или иным нейропротекторам. Эти причины обуславливают отсутствие клинических рекомендаций по медикаментозной терапии расстройств ВПФ, связанных с анестезией и операцией, хотя ряд работ, заслуживающих внимания, тщательно рандомизированы, достаточно убедительны в плане достижения клинической эффективности [30, 55].

Несколько РКИ посвящены современному высокоселективному агонисту  $\alpha_2$ -адренорецепторов с седативным эффектом за счёт снижения возбуждения голубого пятна, основного норадренергического ядра ствола мозга – дексмедетомидину, его протективному влиянию на функциональное состояние ВПФ. Так в одном из метаанализов 26 РКИ показано, что периоперационное лечение дексмедетомидином значительно снизило частоту ПОКД (OR=0,59; 95% ДИ: 0,45-2,95) и улучшило оценку нейропсихологического тестирования (MMSE)

(SMD=1,74, 95% ДИ: 0,43-3,05). Кроме того, периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD=-1,31; 95% ДИ: -1,87-0,75;  $p<0,001$ ) и TNF- $\alpha$  (SMD=-2,14; 95% ДИ: -3,14-1,14;  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой без его применения. [96].

Ряд исследований были посвящены изучению клинических результатов использования современных селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 с улучшенным профилем безопасности. Метаанализ четырёх РКИ с 904 пациентами, перенесшими хирургические операции показал, что применение парекоксиба значительно снижало частоту ПОКД на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни послеоперационного периода по сравнению с контрольной группой; концентрации ИЛ-6 и S-100 были ниже после 2-х суток послеоперационного периода. Потребление морфина, фентанила и трамадола в группах парекоксиба было ниже, чем в группе контроля [98, 114].

Заслуживают внимания результаты применения лидокаина при обширных кардиохирургических операциях. В метаанализе пяти РКИ было включено 688 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. ПОКД развилась у 34% больных. Периоперационное применение лидокаина статистически значимо уменьшало частоту развития ПОКД (RR=0,702; 95% ДИ: 0,541-0,909) [120].

Результаты терапии глюкокортикостероидами не доказали её эффективность в отношении влияния на состояние ВПФ. Проведено три исследования с участием 855 участников в группе дексаметазона и 538 участников в группе плацебо. Не было никакой существенной разницы между группой дексаметазона и группой плацебо с точки зрения частоты случаев ПОКД через 30 дней после операции (RR=1,00; 95% ДИ: 0,51-1,96;  $p=1,00$ ) [99].

В качестве обобщения интересны результаты работы, в которой проведена сравнительная характеристика ранее анализированных препаратов для специфической коррекции ПОКД в различных областях хирургии. Были проанализированы 30 статей, для профилактики ПОКД сравнивались дексмететомидин, лидокаин, кетамин, плацебо и дексаметазон в некардиальной и

кардиохирургии. Прямое сравнение показало, что дексмететомидин ( $OR=0,42$ ; 95% ДИ: 0,32-0,55) снижал частоту ПОКД в некардиальной хирургии; было обнаружено, что дексмететомидин ( $OR=0,08$ ; 95% ДИ: 0,01-0,63) и кетамин ( $OR=0,09$ ; 95% ДИ: 0,02-0,32) снижали ПОКД при кардиохирургических операциях. Дексмететомидин продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с другими препаратами при некардиальных хирургических вмешательствах; дексмететомидин и кетамин показали значительно лучшую эффективность, чем другие препараты в кардиохирургии. Дексаметазон не показал лучшей эффективности по сравнению с плацебо [141].

В отношении эффективности клинического применения многочисленных препаратов с селективным влиянием на различные структуры головного мозга, которые относятся к тем или иным нейропротекторам, убедительных доказательных исследований в базах данных (PubMed, MEDLINE) мы не нашли. Хотя такие исследования ведутся, в дальнейшем подвергнутся рандомизации и обобщению в метаанализах. Но и сейчас результаты некоторых из них представляют определённый практический интерес и перспективны для применения и коррекции расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операцией.

Прежде всего это относится к холинергическим предшественникам (цитиколин, глиатиллин). Холинергическая система тесно взаимодействует с дофаминергической и ГАМК-ергической системами в ЦНС, обеспечивает и поддерживает оптимальный уровень когнитивных функций, а нарушения её функционального состояния играют роль в генезе развития ПОКД [80]. Цитиколин – один из немногих нейропротекторов с доказанной клинической эффективностью, который входил в Европейские клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта. В результате применения цитиколина с целью терапии нейрокогнитивных расстройств послеоперационного периода после общей анестезии нейропсихологическое тестирование на первые сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы без

применение цитиколина, а на фоне его применения лишь у 20% больных ( $p<0,05$ ) [56, 57].

Имеется определённый клинический опыт применения нейротропного антиоксиданта с метаболической активностью Цитофлавина. Частота развития ПОКД в РКИ у 60 оперированных детей школьного возраста в группе без применения цитофлавина составила в 1-е сутки послеоперационного периода 13,79%, а на 7-е сутки – 27,59%. В группе Цитофлавина ПОКД развилась соответственно в 6,67% и 3,33% случаев ( $p<0,01$ ) [12, 19, 32, 35, 58, 61, 122].

Что касается возможного применения сравнительного нового нейропротектора с выраженной нейропластичностью Целлекса для коррекции ранней ПОКД, то пока имеются результаты его успешного применения у больных с различной неврологической патологией [15, 22, 23, 44-46].

В заключении хотелось бы привести результаты исследования влияния гипотермии на функциональное состояние ВПФ в кардиохирургии. Было включено восемь РКИ, в которых приняли участие в общей сложности 1474 пациента. ПОКД развилось в 36,06% всех случаев. Широкий диапазон гипотермии (28-34 °C) не уменьшал частоту возникновения ПОКД ( $RR=0,983$ ; 95% ДИ: 0,881-1,143;  $p=0,761$ ). Непродолжительная умеренная гипотермия 34 °C уменьшала возникновение ПОКД у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование (95% ДИ: -0,021– -0,008;  $p=0,033$ ). В отличие от глубокой гипотермии, умеренная гипотермия была значительно более эффективна в снижении риска ПОКД [176].

Следовательно, развитие расстройств ВПФ, обусловленных общей анестезией и хирургическими вмешательствами, является актуальной проблемой современной клинической медицины. Если вопросы эпидемиологии, стратификации факторов риска, клиники и диагностики ПОКД являются достаточно хорошо изученными, то вопросы патогенеза, неспецифической и специфической (особенно медикаментозной) коррекции развивающихся нарушений продолжают изучаться. Вследствие мультифакторности ПОКД большинство специалистов, занимающихся изучением когнитивных расстройств,

придерживаются междисциплинарного подхода к решению данной проблемы с привлечением врачей различных специальностей, включая не только анестезиологов-реаниматологов, но и узкопрофильных клиницистов.

В этой связи заслуживает интереса исследование Ю.С. Александровича и соавт. [4], в котором проанализирована компетентность анестезиологов-реаниматологов в вопросах ПОКД. Проведено анонимное анкетирование практикующих врачей 20 различных регионов Российской Федерации путём онлайн-опроса. Проанализировано 340 анкет, включавших 11 вопросов о проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Выявлено, что 74,7% респондентов осведомлены о проблеме послеоперационных нарушений когнитивной сферы. У 18,5% возникли затруднения в описании клинических проявлений послеоперационных когнитивных расстройств. Анализ ответов, посвящённых диагностике, показал, что 45,3% врачей-анестезиологов считают проведение нейропсихологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, из них 40% отметили необходимость обязательного нейропсихологического скрининга у пациентов, стратифицированных в группы риска. Несмотря на определённую информированность о проблеме ПОКД 37,6% врачей не смогли назвать ни одного метода, а 34% считают, что нейропсихологическим тестированием должны заниматься врачи других специальностей. Результаты опроса также показали отсутствие единой лечебной стратегии в отношении терапии когнитивных расстройств.

Таким образом, большое число нерешенных вопросов и актуальность проблемы ранней ПОКД обуславливают необходимость дальнейшего исследования этиопатогенеза, разработки и оптимизации для использования в клинической практике методов нейропсихологического тестирования, а также способов профилактики и лечения когнитивных расстройств.

## Глава 2

# МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое клиническое проспективное исследование. В основу работы положены результаты комплексного исследования 90 больных старше 55 лет с хроническим калькулёзным холециститом, оперированных в нашей клинике в период с 2017 по 2020 гг., всем больным была произведена видеолапароскопическая холецистэктомия. В качестве метода обезболивания применялась общая ингаляционная анестезия севофлураном. Все оперативные вмешательства были плановые и выполнялись одними и теми же операционно-анестезиологическими бригадами. У всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Работа проводилась на базе отделений общей хирургии, анестезиологии и реанимации ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Барнаул». На этапах исследования проводилось нейропсихологическое тестирование, определялись мозгоспецифические протеины и маркёры воспаления. С целью медикаментозной коррекции выявленных когнитивных расстройств применялись цитофлавин и целлекс.

Исследование получило одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ (протокол № 2 от 26 февраля 2020 г.).

Дизайн был согласован на совещании Кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО (протокол № 5 от 05 декабря 2019 г.).

## 2.2 Общая характеристика исследуемых пациентов

С целью определения возможности включения пациента в исследование после получения добровольного информированного согласия за сутки перед операцией проводился сбор анамнестических данных пациента.

### **Критерии включения:**

- возраст старше 55 лет;
- образовательный ценз выше среднего;
- оперативное лечение - видеолaparоскопическая холецистэктомия;
- продолжительность операции не более 90 мин;
- метод обезболивания: ингаляционная анестезия (севофлуран);
- степень операционно-анестезиологического риска по ASA 1-2;
- информированное согласие пациента на сбор и обработку персональных медицинских данных.

### **Критерии исключения:**

- непереносимость препаратов;
- длительность оперативного вмешательства более 90 минут;
- эпизоды гипоксемии, и/или гипогликемии, и/или гемодинамической нестабильности в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах;
- развитие операционно-анестезиологических осложнений;
- развитие острого заболевания;
- любая другая причина, которая по мнению врача-исследователя, могла препятствовать дальнейшему участию пациента в исследовании.

В зависимости от целей и задач исследования больные были разделены на III группы. I группу (n=30) составили пациенты, которым проводилось нейропсихологическое тестирование, определялись уровни мозгоспецифических протеинов и маркёров воспаления. Для проведения исследования,

статистического анализа была обследована контрольная группа здоровых пациентов (n=20), которым анестезия и хирургическое вмешательство не проводились. Аналогичные исследования были проведены во II (n=30) и III (n=30) группах больных, рандомизированных методом слепых конвертов, где с целью медикаментозной коррекции выявленных расстройств ВПФ применялись цитофлавин и целлекс соответственно.

Ретроспективно была проведена сравнительная оценка выделенных групп больных по 6 основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объём оперативного вмешательства, продолжительность операции, течение послеоперационного периода) которая представлена в таблице 1. Приведённые данные свидетельствуют, что анализируемые группы пациентов не были специально подобраны и оказались репрезентативны по основным критериям.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Признак	I группа (сравнения)	II группа (ЦТФ)	III группа (Целлекс)	p
Количество пациентов	30	30	30	1
Мужской пол	14	15	16	0,92
Женский пол	16	15	14	0,92
Возраст (год)	59,1	60	62,4	0,67
Лабораторные показатели до операции				
Уровень лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,2	6,5	8,3	0,17
Уровень эритроцитов ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	4,5	4,4	4,6	0,7
Уровень гемоглобина (г/л)	13,7	14	14,2	0,29
Уровень гематокрита (%)	41,9	41,6	41,5	0,34
Уровень общ. билирубина	14,4	14,3	14,1	0,54
Уровень глюкозы (ммоль/л)	6,3	5,3	5,5	0,48
Уровень креатинина (мкмоль/л)	80,1	73	75,8	0,23
Уровень мочевины (ммоль/л)	5,7	4,7	5,3	0,98



Продолжение таблицы 1				
Признак	I группа (сравнения)	II группа (ЦТФ)	III группа (Целлекс)	p
Хирургическое вмешательство				
Время операции	59,1	60	47,5	0,35
Диагнозы	ЖКБ (Хр. калькулезный холецистит)			
Характер оперативного вмешательства	Видеолапароскопическая холецистэктомия			
Вид анестезии	Ингаляционная анестезия (севофлуран)			

Таким образом, анализ общей характеристики анализируемых больных показал, что у них имелось типичное клиническое течение основного заболевания. Характеристика больных по полу и возрасту, сопутствующим заболеваниям, объёму операции и продолжительности хирургического вмешательства, виду и времени проведения анестезии, клиническому течению послеоперационного периода была сопоставима. Это свидетельствует о репрезентативности обследованных групп и правильно проведённой рандомизации.

## **2.3 Характеристика и методология проведения исследования, анестезиологического и хирургического обеспечения**

### ***2.3.1 Методика общей анестезии***

В качестве метода обезболивания всем пациентам проводилась low-flow ингаляционная анестезия севофлураном («Севоран», «Abbott Laboratories Ltd», Великобритания) до достижения уровня 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация). Это обеспечивало необходимый уровень седации, с целью потенцирования анальгетического эффекта и в наиболее травматичные моменты оперативного вмешательства применялось болюсное введение фентанила 1-1,5

мкг/кг/ч. Для миорелаксации применялся атракурия безилат («Тракриум») 0,3-0,6 мг/кг. Все оперированные пациенты и группы больных были сопоставимы по потребности в анестетике, наркотических анальгетиках и миорелаксантах.

ИВЛ проводилось аппаратом Draeger Fabius Tiro по полужакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами:  $FiO_2=0,25-0,4$ ;  $V_t=6-8$  мл/кг;  $P_i=10-15$  см вод. ст.;  $PEEP=5-8$  см вод. ст.;  $T_i : T_e=1:2$ . Контроль уровня  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе.

### ***2.3.2 Методика хирургического вмешательства***

Всем больным была проведена видеолапароскопическая холецистэктомия. В асептических условиях, после обработки операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина трижды, под эндотрахеальным наркозом (ингаляционная анестезия севофлураном), в околопупочной области устанавливался 10 мм порт для лапароскопа *KARL STORZ №122VSL* (*KARL STORZ SE & Co*, Германия). Инсуффляция  $CO_2$  до 10-12 мм рт. ст. В эпигастрии и правом подреберье под визуальным контролем устанавливали три рабочих троакара 10 мм и 5 мм. Проводилась ревизия органов брюшной полости. Желчный пузырь захватывался двумя зажимами, в области дна и кармана Гартмана. Электрохирургическим крючком выполнялся U-образный разрез висцерального листка брюшины по обеим сторонам пузыря. С использованием электрохирургического крючка и диссектором производилось выделение пузырного протока и пузырной артерии с последующим их отдельным клипированием, на центральных участках оставлялось по две эндоклипсы. В дальнейшем производилась субсерозная холецистэктомия от «шейки» с использованием эндокрючка. Желчный пузырь извлекался из брюшной полости в контейнере через эпигастральный разрез. Производилась санация брюшной полости и контроль гемостаза. Троакары удалялись под визуальным контролем. Производилась десуффляция, ушивание троакарных ран, наложение асептических повязок. Периперационный период протекал без хирургических осложнений.

### ***2.3.3 Мониторинг***

В течение всей операции проводился неинвазивный мониторинг: ЧСС, АД, ЭКГ в трех отведениях, SpO<sub>2</sub>, периферической температуры. Фиксировались эпизоды гипотензии и десатурации.

Для исключения случаев интраоперационного восстановления сознания использовался мониторинг биспектрального индекса (BIS) с помощью монитора «DASH 4000 Pro» (General Electric, США). Методика измерения биспектрального индекса (BIS) основана на получении и анализе ЭЭГ. BIS-мониторинг характеризуется фронтальным электроэнцефалографическим сигналом, который позволяет количественно оценить уровень сознания больного. Значения BIS старались поддерживать от 50 до 60, что предотвращало интранаркозное пробуждение, обеспечивало оптимальный уровень анестезии при малоинвазивном хирургическом вмешательстве, устраняя, таким образом, возможные дополнительные предикторы развития когнитивных расстройств.

### ***2.3.4 Методология исследования***

#### **Маркёры повреждения головного мозга**

С целью определения уровня повреждения головного мозга проводилось измерение в сыворотке крови мозгоспецифических белков (МСБ): белка S-100 и активности нейрон-специфической енолазы - NSE. Забор крови для измерений проводился перед операцией и на 7-е сутки послеоперационного периода. Забор венозной крови осуществлялся в объёме 5 мл для получения необходимого количества сыворотки. После забора крови проводилось центрифугирование, из готовой сыворотки 1,0 мл использовалось для основного исследования и 1,0 мл в качестве резерва для проведения возможных дополнительных исследований.

Образцы сыворотки помещались на хранение в холодильник при  $t=-18^{\circ}\text{C}$  для последующего серийного использования.

После окончания набора биологического материала сыворотка была исследована в лаборатории КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края». Набор реагентов «S-100-ИФА-ХЕМА», «NSE-ИФА-ХЕМА» предназначен для количественного определения показателей в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация S-100, активность NSE в исследуемых образцах сыворотки крови определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания S-100, NSE в калибровочных пробах.

### **Маркёры воспаления**

С целью определения интенсивности воспаления проводилось измерение в сыворотке крови уровней «СРБ-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ» и «IL-6-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ». Забор крови для измерений проводился перед операцией и на 7-е сутки послеоперационного периода. Забор венозной крови осуществлялся в объеме 5 мл для получения необходимого количества сыворотки. Дальнейшие исследования проводились в лаборатории КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края». Набор реагентов «СРБ-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ», «IL-6-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ» предназначен для количественного определения параметров в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрация СРБ и IL-6 в исследуемых образцах сыворотки крови определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания СРБ, IL-6 в калибровочных пробах.

### **Методики нейропсихологического тестирования**

Для определения функционального состояния ВПФ проводилось нейропсихологическое тестирование (НПТ). С этой целью были использованы

суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (англ. MoCA), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB). Согласно современной номенклатуре по диагностике ПОКД НПТ проводилось до операции и на 7 сутки послеоперационного периода.

**Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)** в настоящее время широко используется в повседневной клинической практике для быстрой оценки при когнитивной дисфункции [134, 173]. К её бесспорным преимуществам относится возможность использования для диагностики лёгких и умеренных додементных расстройств ВПФ, включая ПОКД. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счёт и ориентацию. Результаты тестирования заносятся в унифицированную таблицу, что комфортно для процесса проведения обследования и подведения итоговых результатов.

Время для проведения MoCA составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 баллов и более считается нормальным. 25 и менее свидетельствуют о наличии когнитивных нарушений.

**Батарея тестов для оценки лобной дисфункции** (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) [88, 171]. Методика была предложена для оценки выраженности когнитивной дисфункции с преимущественным повреждением лобных долей. Батарея включает в себя 6 субтестов с максимально возможной оценкой в 3 балла при отсутствии нарушений.

После завершения выполнения тестов батареи набранные результаты тестирования суммируются и могут варьироваться от 0 до 18; при этом оценка 18 баллов соответствует наиболее высоким когнитивным способностям.

Недостаточность когнитивных функций в послеоперационном периоде проявляется ухудшением функционального состояния ВПФ: памяти и внимания, речи, счета, пространственно-временной ориентации, способности к

абстрактному мышлению и признаками его замедления, развитием или усилением депрессии. Диагноз ПОКД ставится в случаях, если разница в показателях нейропсихологического тестирования составляет не менее  $\pm 1,96$  SD от исходных значений по результатам не менее двух тестов из батареи, включающей 5-10 тестов.

## 2.4 Контрольные показатели

Для проведения исследования, исключения факторов операционно-анестезиологического риска, статистического анализа полученных результатов в качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых людей в возрасте от 22 до 35 лет (10 мужчин и 10 женщин). Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели у здоровых людей

Исследуемые показатели	Q25	Me	Q75
НСЕ, мкг/л	6,43	7,05	7,55
S-100, нг/л	64,13	70,25	73,20
СРБ, МЕ/л	1,5	2,5	3,0
IL-6, пг/мл	2,2	2,5	4,85
МОСА (0-30 баллов)	27,8	28,25	28,71
FAB (0-18 баллов)	16,33	16,7	17,08

## 2.5 План обследования

На этапах оперативного лечения обследовано 90 больных, которым была проведена видеолапароскопическая холецистэктомия в условиях ингаляционной анестезии севофлураном. Пациенты были разделены на III группы. 30 больных

составили I группу (сравнения). У 30 пациентов, вошедших во II группу, с целью медикаментозной терапии когнитивных расстройств применялся цитофлавин. В III группе (n=30) с целью коррекции ранней ПОКД использовался целлекс.

Уровень мозгоспецифических белков (протеина S-100, активность NSE), маркёров воспаления (СРБ, IL-6) и нейропсихологическое тестирование (MoCA, FAB) определялись до операции (I этап), на 7-е сутки послеоперационного периода (II этап). В процессе проведения исследования во всех анализируемых группах все исходные показатели I этапа сравнивались с показателями в контрольной группе, что позволило объективно оценить имеющиеся нарушения у возрастных больных с хроническим калькулёзным холециститом перед оперативным лечением, их динамику в процессе хирургического вмешательства и общей анестезии, оценить эффективность проводимой медикаментозной терапии.

## **2.6 Медикаментозная терапия когнитивных расстройств**

Терапия когнитивных расстройств раннего послеоперационного периода заключалась в применении цитофлавина (II группа) и целлекса (III группа).

Цитофлавин<sup>®</sup> (ПОЛИСАН НТФФ, ООО (Россия)) – комплексный препарат, улучшающий метаболизм головного мозга. Фармакологические эффекты обусловлены сочетанным действием компонентов, входящих в состав препарата Цитофлавин<sup>®</sup>. Все составляющие препарата являются естественными метаболитами цикла Кребса и стимулируют тканевое дыхание в дыхательной цепи митохондрий. Сукцинат является мощным антигипоксантом, способным поддерживать функциональное состояние дыхательной цепи митохондрии в условиях гипоксического повреждения. Благодаря сбалансированному составу оптимизирует синтез макроэргических субстратов даже в условиях гипоксии, поддерживает энергообразование и метаболизм нейронов, уменьшает продукцию свободных радикалов с восстановлением антиоксидантной активности [12, 58, 61].

Цитофлавин<sup>®</sup> назначался по 20 мл на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно перед операцией, далее в течении 7 дней послеоперационного периода.

Целлекс<sup>®</sup> (ФАРМ-СИНТЕЗ, АО (Россия)) представляет собой комплекс пептидов, получаемый из эмбрионов головного мозга свиней. Оказывает репаративное действие со стимуляцией регенерации нейронов в том числе за счёт улучшения микроциркуляции вследствие ангиогенеза. Улучшает нейротрансмиттерные взаимодействия за счёт снижения пула возбуждающих аминокислот и оптимизации холенергической передачи. Вследствие чего эффективен при острых и хронических повреждениях головного мозга сосудистого генеза, способствует быстрому восстановлению двигательной, чувствительной и когнитивной функций [15, 22, 44, 45].

Целлекс<sup>®</sup> субстанция-раствор (полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней, 01мг/мл) с молекулярной массой 10-250 кДа, в глициново-фосфатном буферном растворе.

Больные получали Целлекс<sup>®</sup> по 0,1 мг п/к перед операцией далее в течение 7 дней послеоперационного периода.

## 2.7 Статистический анализ

Для статистического анализа использовались программы Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23.0. Оценка нормальности распределения полученных результатов производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, разность дисперсий определялась по критерию Фишера. В результате проведения оценки распределения анализируемых выборок выявлено их отличие от нормального, в связи с чем применены методы непараметрического анализа. Для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей между этапами исследования использовался T-критерий Вилкоксона. Описание данных и их дисперсии имело вид: Me (Q25;



Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 25% и 75% квантили соответственно. Критический уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, для парных сравнений выбран  $p < 0,05$ . Для корреляционного анализа использован непараметрический тест (Спирмена) [54]. В исследуемых группах ( $n=30$ ) при значениях коэффициента корреляции  $r > 0,36$ ,  $p < 0,05$ .

### Глава 3

## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В I ГРУППЕ (СРАВНЕНИЯ) БОЛЬНЫХ

В результате проведения оценки динамики мозгоспецифических белков в I группе пациентов (таблица 3, рисунок 1) наиболее выраженные изменения были зарегистрированы на II этапе исследования, когда активность нейрон-специфической енолазы (NSE) практически в 2 раза превысила контрольные значения ( $p < 0,001$ ) и на 5,55 мкг/л ( $p < 0,001$ ) была больше дооперационного уровня. Аналогичные изменения претерпевал и уровень протеина S-100. На II этапе исследований его значения соответственно на 27,7 нг/л ( $p < 0,001$ ) и на 24,5 нг/л ( $p < 0,001$ ) были больше параметров контрольной группы и предыдущего этапа исследований соответственно.

Таблица 3 – Динамика уровня мозгоспецифических белков (МСБ) в I группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
NSE, мкг/л	7,05 (6,43; 7,55)	6,10 (5,53; 7,58)	14,65 (11,53; 18,93)
		<b><math>p_1 = 0,004</math></b>	<b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_2 &lt; 0,001</math></b>
S-100, нг/л	70,25 (64,13; 73,20)	72,75 (64,25; 77,20)	97,95 (80,25; 113,28)
		$p_1 = 0,776$	<b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_2 &lt; 0,001</math></b>
Примечание: $p_1$ – достоверность различия показателей между контролем и этапами исследования; $p_2$ – достоверность различия показателей в анализируемой группе между этапами исследования.			

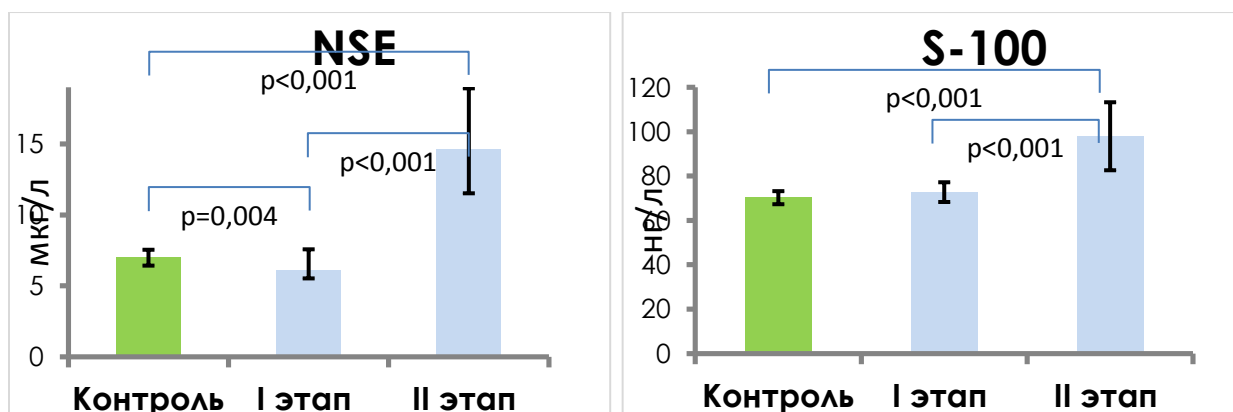


Рисунок 1 – Динамика уровня мозгоспецифических белков (МСБ) в I группе пациентов

Анализ динамики уровней маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования (таблица 4, рисунок 2) значения IL-6 на 2,15 пг/мл ( $p<0,001$ ) были больше, чем до операции и на 2,7 пг/мл ( $p<0,001$ ) превышали показатели в контрольной группе. Аналогичные изменения претерпевал на последнем этапе уровень СРБ, который на 2,5 МЕ/л ( $p<0,001$ ) и 2,2 МЕ/л ( $p<0,001$ ) превышал данные предыдущего этапа и контрольные значения соответственно.

Таблица 4 – Динамика уровня маркёров воспаления в I группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
IL-6, пг/мл	2,5 (2,2-4,85)	3,05 (1,88-6,08)	5,20 (3,46-8,30)
		$p_1=0,666$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
СРБ, МЕ/л	2,5 (1,55-3,0)	2,20 (1,68-2,84)	4,70 (2,86-6,13)
		$p_1=0,495$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 3.			

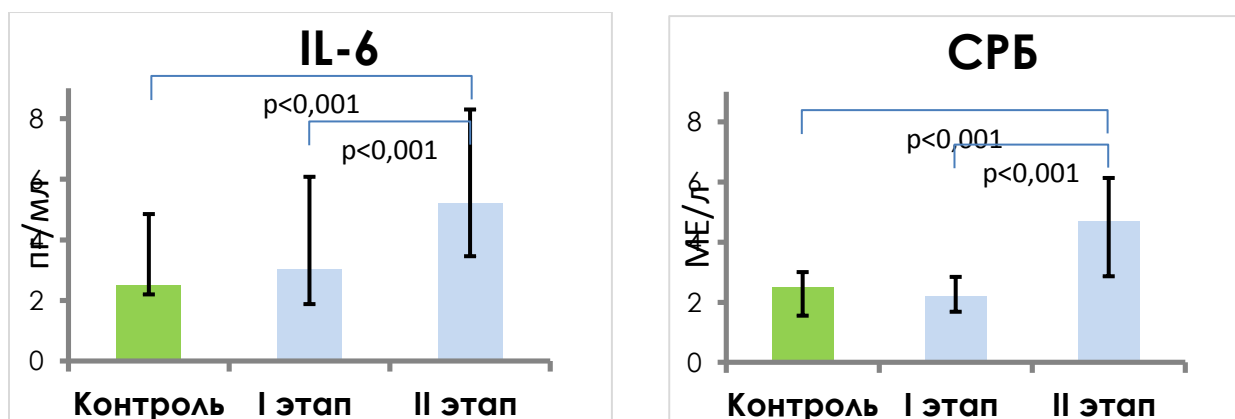


Рисунок 2 – Динамика уровня маркёров воспаления в I группе пациентов

Результаты нейропсихологического тестирования на I-м этапе исследования в I группе больных (таблица 5, рисунок 3) оказались сниженными по сравнению со средними значениями в контрольной группе (оценка по MoCA на 3,9 балла ( $p < 0,001$ ) и FAB на 0,99 балла ( $p = 0,020$ )).

Таблица 5 – Результаты НПТ в I группе пациентов

Тесты	Контрольная группа	I этап	II этап
MoCA	28,25 (27,8; 28,71)	23,85 (22,59; 25,1) <b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b>	24,9 (23,57; 26,23) <b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_2 = 0,047</math></b>
FAB	16,7 (16,33; 17,08)	15,58 (14,86; 16,31) <b><math>p_1 = 0,020</math></b>	15,85 (15,26; 16,43) <b><math>p_1 = 0,021</math></b> $p_2 = 0,244$
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 3.			

На II-м этапе исследования оценка по шкале MoCA на 3,35 балла ( $p < 0,001$ ) была ниже, чем в контрольной группе и на 1,05 балла ( $p = 0,047$ ) по сравнению с предыдущим этапом. Состояние ВПФ на последнем этапе по шкале FAB на 0,85 балла ( $p = 0,021$ ) также была меньше, чем в группе контроля. Результаты

нейропсихологического тестирования на заключительном этапе соответствовали уровню умеренных когнитивных расстройств.

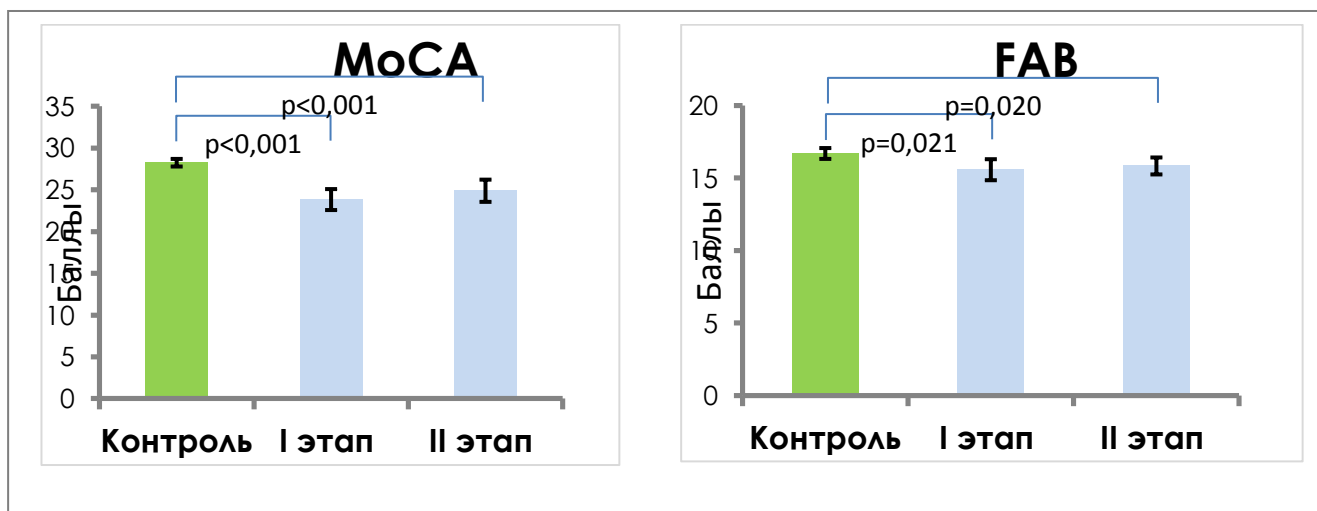


Рисунок 3 – Динамика изменений MoCA и FAB в I группе больных

В процессе проведения исследования на основании полученных результатов возникло предположение о наличии возможной взаимосвязи анализируемых процессов. Для его подтверждения был проведён корреляционный анализ результатов нейропсихологического тестирования с уровнем МСБ и интенсивностью маркёров воспаления на этапах исследования.

Проведённый анализ между состоянием ВПФ и динамикой изменения уровня МСБ (таблица 6) выявил наличие корреляционной зависимости между исходным уровнем NSE и оценкой по шкале FAB ( $r=0,374$ ,  $p<0,05$ ) на II этапе исследования. Такая же зависимость обнаружена между динамикой уровня NSE на II этапе и исходным уровнем по шкале FAB ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 6 – Корреляционный анализ между уровнем МСБ и состоянием высших психических функций в I группе ( $n=30$ ) больных

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
NSE I	коэффициент корреляции (r)	-0,059	-0,034	0,181	<b>0,374</b>
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
NSE II	коэффициент корреляции (r)	-0,092	-0,074	<b>0,425</b>	0,211
		$p>0,05$	$p>0,05$	<b><math>p&lt;0,05</math></b>	$p>0,05$

Продолжение таблицы 6					
Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
S-100 I	коэффициент корреляции (r)	0,105	0,184	0,147	0,197
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
S-100 II	коэффициент корреляции (r)	0,107	0,137	0,192	0,331
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления (таблица 7) и результатами нейропсихологического тестирования на значимых этапах исследования выявил наличие зависимости динамики изменений СРБ от оценок по шкалам MoCA ( $r = 0,475$ ,  $p < 0,01$ ) и FAB ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,05$ ) на последнем этапе исследования. Такая же статистически значимая закономерность на II этапе отмечается между уровнем IL-6 и состоянием ВПФ по MoCA ( $r = 0,386$ ,  $p < 0,05$ ) и FAB ( $r = 0,412$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 7 – Корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления и состоянием высших психических функций в I группе (n=30) больных

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
СРБ I	коэффициент корреляции (r)	<b>0,420</b>	0,036	<b>0,365</b>	0,175
		<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05
СРБ II	коэффициент корреляции (r)	0,256	<b>0,475</b>	-0,096	<b>-0,414</b>
		p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>
IL-6 I	коэффициент корреляции (r)	<b>0,41</b>	0,236	0,074	0,026
		<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6 II	коэффициент корреляции (r)	0,235	<b>0,386</b>	0,058	<b>-0,412</b>
		p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>

Для подтверждения предположения о влиянии мозгового повреждения (вследствие проведения ингаляционной анестезии севофлураном и хирургического вмешательства) на состояние когнитивных функций

корреляционный анализ был проведён в контрольной группе пациентов, которым анестезия и операция не проводились (таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционный анализ между уровнем мозгоспецифических белков и состоянием высших психических функций в контрольной группе (n=20)

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
NSE I	коэффициент корреляции (r)	0,179	0,233	0,058	0,218
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
NSE II	коэффициент корреляции (r)	0,073	0,069	-0,078	0,074
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
S-100 I	коэффициент корреляции (r)	-0,062	-0,343	-0,110	-0,331
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
S-100 II	коэффициент корреляции (r)	0,212	-0,093	0,243	0,054
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Было установлено, что в группе контроля значимых корреляций между показателями протеина S-100, уровнем активности NSE и результатами нейропсихологического тестирования обнаружено не было.

Аналогичный анализ поиска корреляционной зависимости в контрольной группе был проведён между уровнем маркёров воспаления и результатами нейропсихологического тестирования (таблица 9). Он также не выявил существенной взаимосвязи между анализируемыми процессами.

Таблица 9 – Корреляционный анализ между уровнем маркёров воспаления и состоянием высших психических функций в контрольной группе (n=20)

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
СРБ I	коэффициент корреляции (r)	0,285	0,333	0,258	0,118
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Продолжение таблицы 9					
Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
СРБ II	коэффициент корреляции (r)	0,273	0,166	-0,275	0,285
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6 I	коэффициент корреляции (r)	-0,262	-0,355	-0,115	-0,235
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IL-6 II	коэффициент корреляции (r)	0,312	-0,193	0,340	0,155
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Таким образом, в результате проведённых исследований в группе больных, которым была проведена видеолапароскопическая холецистэктомия под общей ингаляционной анестезией севофлураном было установлено развитие ранней ПОКД на уровне умеренных когнитивных расстройств. Её формирование сопровождалось повышением уровня МСБ вследствие мозгового повреждения, свойственного ингаляционной анестезии, и повышением активности маркёров воспалительного процесса присущих в меньшей степени проведённому анестезиологическому пособию, а, по всей видимости, хирургическому вмешательству. Проведённый корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между развитием послеоперационного когнитивного дефицита как с повышением уровня МСБ, так и маркёров воспалительного процесса.

В условиях адекватно проводимого анестезиологического обеспечения влияние операционного стресса на активность анализируемых процессов при применении малоинвазивных хирургических технологий должно быть минимизировано. В этой связи возникло предположение, что наиболее значительная роль в генезе развившихся в данной группе расстройств принадлежит проводимой общей анестезии и хирургической травме. Для его подтверждения аналогичный корреляционный анализ был проведён в контрольной группе пациентов, в которой анестезия и хирургическое вмешательство не проводились. Полученные отрицательные результаты свидетельствуют в пользу этой точки зрения.



Как показали результаты нашего исследования, малоинвазивные видеолапароскопические хирургические вмешательства в условиях карбоксиперитонеума под общей анестезией севофлураном могут сопровождаться развитием послеоперационного когнитивного дефицита. По последним литературным данным ранняя ПОКД может являться предиктором поздних расстройств ВПФ, особенно у возрастных больных с сопутствующей коморбидной патологией, они могут продолжаться длительно и ухудшать качество жизни. Эти обстоятельства послужили основанием для поиска возможных путей её медикаментозной коррекции.

## Глава 4

# АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВО II ГРУППЕ (ЦИТОФЛАВИН) БОЛЬНЫХ

Во II группе больных с целью уменьшения мозгового повреждения и улучшения состояния ВПФ для медикаментозной коррекции применялся Цитофлавин. С целью оценки эффективности проведённой терапии были проведены исследования, аналогичные I группе.

Оценка динамики уровня маркёров мозгового повреждения (таблица 10, рисунок 4) практически не выявила существенных изменений по сравнению с контрольной группой и между этапами исследования за исключением уровня протеина S-100, который на II этапе исследования на 8,1 нг/л был больше ( $p<0,001$ ) исходных значений.

Таблица 10 – Динамика уровня мозгоспецифических белков во II группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
NSE, мкг/л	7,05 (6,43; 7,55)	5,85 (3,75; 8,48)	5,90 (4,00; 12,00)
		$p_1=0,535$	$p_1=0,341$ $p_2=0,273$
S-100, нг/л	70,25 (64,13; 73,20)	64,75 (48,63; 80,58)	72,85(51,50; 107,50)
		$p_1=0,965$	$p_1=0,128$ $p_2<0,001$
Примечание: $p_1$ – достоверность различия показателей между контролем и этапами исследования; $p_2$ – достоверность различия показателей в анализируемой группе между этапами исследования.			

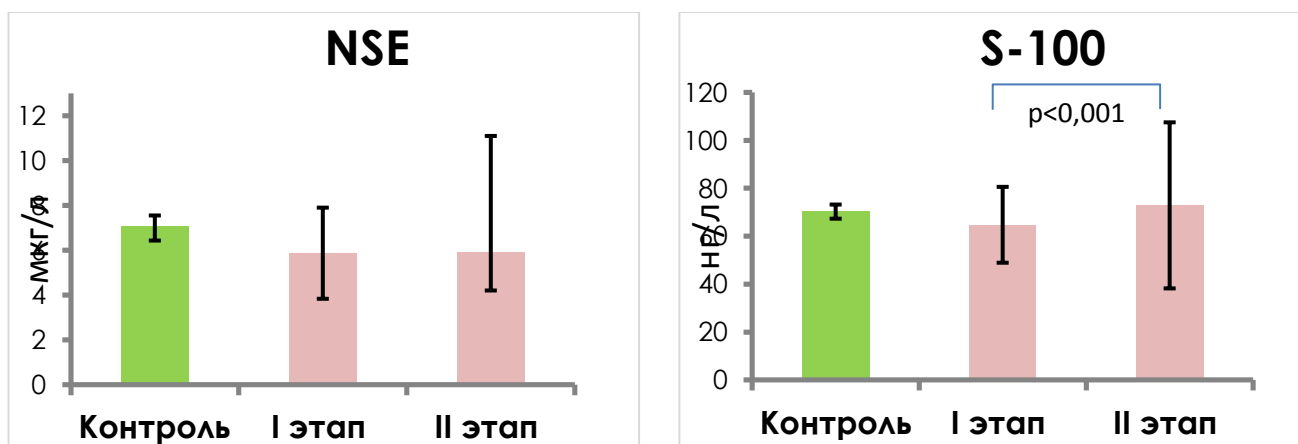


Рисунок 4 – Динамика уровня мозгоспецифических белков во II группе пациентов

Анализ изменений уровней маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования (таблица 11, рисунок 5) значения IL-6 на 2,55 пг/мл ( $p < 0,001$ ) были больше, чем до операции и на 2,25 пг/мл ( $p < 0,001$ ) превышали контрольные показатели. Более существенные изменения претерпевал на последнем этапе уровень СРБ, который на 3,82 МЕ/л ( $p < 0,001$ ) и 5,82 МЕ/л ( $p < 0,001$ ) превышал данные предыдущего этапа и контрольные значения соответственно.

Таблица 11 – Динамика уровня маркёров воспаления во II группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
IL-6, пг/мл	2,5 (2,2-4,85)	2,20 (1,80-3,40)	4,75 (3,35-7,90)
		$p_1=0,856$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
СРБ, МЕ/л	2,5 (1,55-3,0)	4,50 (1,62-5,33)	8,32 (4,72-9,99)
		$p_1=0,543$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 10.			

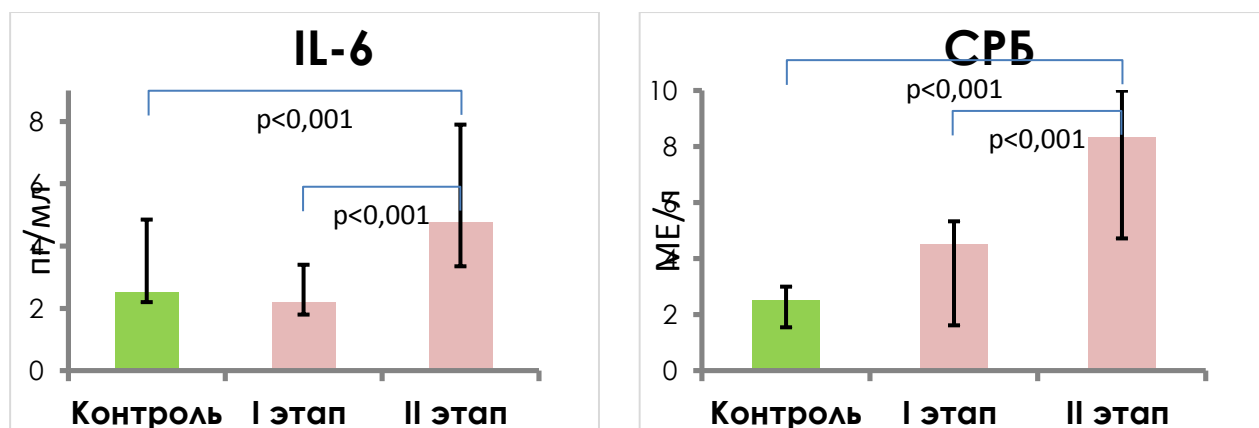


Рисунок 5 – Динамика уровня маркёров воспаления во II группе пациентов

Результаты НПТ (таблица 12, рисунок 6) показали, что на I-м этапе исследования уровень МоСА на 3,81 балла ( $p < 0,001$ ) был меньше, чем в контрольной группе. В результате применения Цитофлавина отмечалось улучшением результатов НПТ по МоСА и FAB на 2,96 ( $p < 0,001$ ) и на 1,1 ( $p < 0,001$ ) балла соответственно по сравнению с исходным этапом исследования. Результаты НПТ на II этапе исследования по шкале МоСА не отличались от показателей контрольной группы, а оценка по шкале FAB на 1,1 балла ( $p = 0,032$ ) стала выше контрольных значений.

Таблица 12 – Результаты НПТ во II группе пациентов

Тесты	Контрольная группа	I этап	II этап
МоСА	28,25 (27,8; 28,71)	24,44 (23,73; 25,15) <b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b>	27,4 (26,76; 28,03) $p_1 < 0,069$ <b><math>p_2 &lt; 0,001</math></b>
FAB	16,7 (16,33; 17,08)	16,3 (15,83; 16,76) $p_1 = 0,348$	17,4 (17,11; 17,69) <b><math>p_1 = 0,032</math></b> <b><math>p_2 &lt; 0,001</math></b>
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 10.			

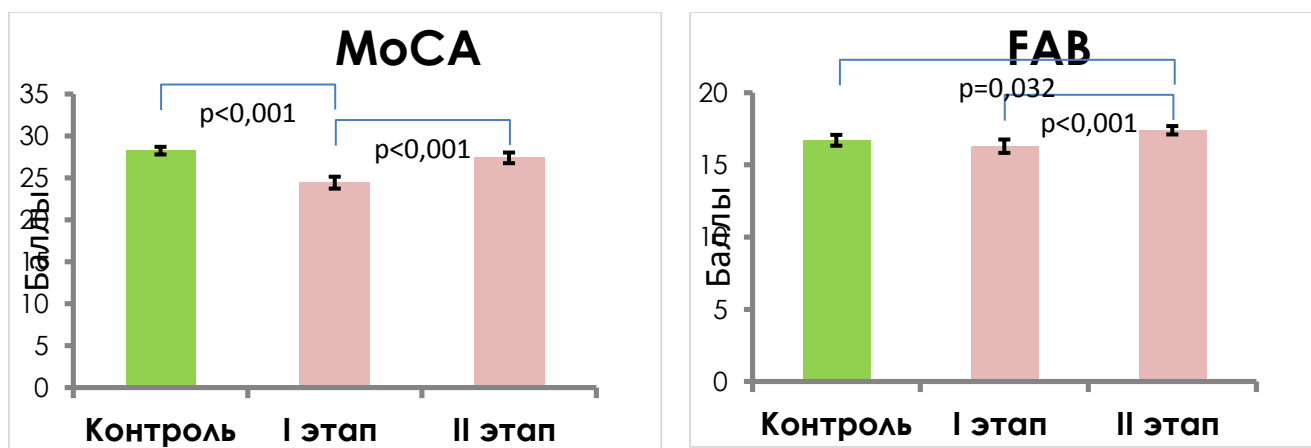


Рисунок 6 – Динамика изменений MoCA и FAB в II группе больных

Следовательно, в результате применения цитофлавина во II группе больных отмечалась положительная динамика состояния ВПФ.

Также в данной группе был проведён корреляционный анализ динамики изучаемых показателей.

В результате его проведения значимых корреляций между уровнем мозгоспецифических белков и состоянием высших психических функций выявлено не было (таблица 13), что может быть обусловлено уменьшением мозгового повреждения и улучшением состояния когнитивных функций на фоне проведения медикаментозной терапии.

Таблица 13 – Корреляционный анализ между уровнем мозгоспецифических белков и состоянием высших психических функций во II группе (n=30) больных

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
NSE I	коэффициент корреляции (r)	0,179	0,233	0,058	0,218
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
NSE II	коэффициент корреляции (r)	0,073	0,069	-0,078	0,074
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
S-100 I	коэффициент корреляции (r)	-0,062	-0,343	-0,110	-0,331
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
S-100 II	коэффициент корреляции (r)	0,212	-0,093	0,243	0,054
		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления (таблица 14) и результатами нейропсихологического тестирования на значимых этапах исследования выявил наличие зависимости динамики изменений СРБ от оценок по шкалам МоСА ( $r = 0,365$ ,  $p < 0,05$ ) и FAB ( $r = 0,385$ ,  $p < 0,05$ ) на последнем этапе исследования. Такая же статистически значимая закономерность на II этапе отмечалась между уровнем IL-6 и состоянием ВПФ по FAB ( $r = 0,565$ ,  $p < 0,01$ ). Данные изменения, вероятно, могли быть обусловлены метаболической активностью цитофлавина.

Таблица 14 – Корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления и состоянием высших психических функций во II группе (n=30) больных

Показатель	Статистические значимости	МоСА I	МоСА II	FAB I	FAB II
СРБ I	коэффициент корреляции (r)	0,346	0,22	<b>0,420</b>	0,17
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>	$p > 0,05$
СРБ II	коэффициент корреляции (r)	-0,08	<b>-0,365</b>	-0,04	<b>0,385</b>
		$p > 0,05$	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>	$p > 0,05$	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>
IL-6 I	коэффициент корреляции (r)	<b>-0,420</b>	-0,30	-0,358	-0,11
		<b><math>p &lt; 0,05</math></b>	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IL-6 II	коэффициент корреляции (r)	-0,33	-0,348	-0,19	<b>-0,565</b>
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>

С целью оценки эффективности проводимой терапии было проведено сравнение изучаемых показателей между группами.

Сравнительная характеристика уровня МСБ между группами (таблица 15) наиболее выраженные изменения изучаемых показателей выявила на II этапе исследования, когда уровень NSE на 8,75 мкг/л ( $p < 0,001$ ), а протеина S-100 на 25,1 нг/л ( $p < 0,001$ ) во II группе были меньше по сравнению с I группой соответственно (рисунки 7, 8), что свидетельствует об уменьшении мозгового повреждения.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика динамики уровня МСБ между группами

Показатель		I этап	II этап
NSE, мкг/л	I группа	9,10 (8,48; 9,63)	14,65 (11,53; 18,93)
	II группа	5,85 (3,75; 8,48)	5,90 (4,00; 12,00)
		<b>p &lt;0,001</b>	<b>p &lt;0,001</b>
S-100, нг/л	I группа	72,75 (64,25; 77,20)	97,95 (80,25; 113,28)
	II группа	64,75 (48,63; 80,58)	72,85(51,50; 107,50)
		<b>p=0,174</b>	<b>p=0,009</b>
Примечание: p – достоверность различия показателей между группами на этапах исследования.			

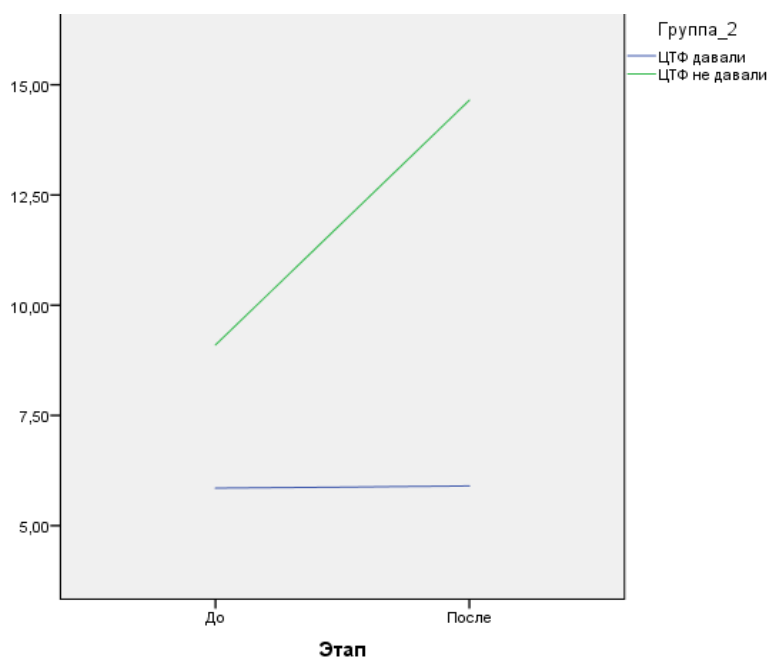


Рисунок 7 – Сравнительная характеристика динамики NSE между группами

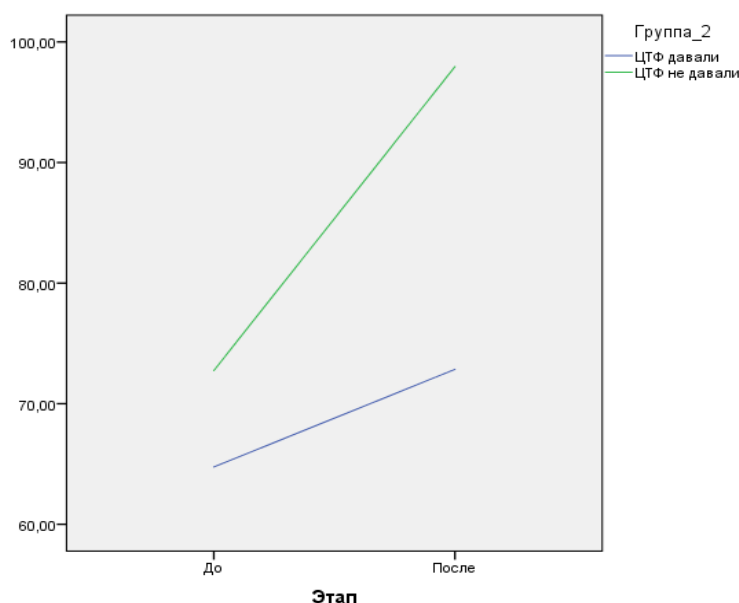


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика динамики протеина S-100 между группами

При сравнении уровня маркёров воспаления (таблица 16) между группами наиболее выраженные изменения изучаемых показателей определялись на II этапе исследования, когда уровень СРБ во II группе на 3,62 МЕ/л ( $p < 0,001$ ) был больше по сравнению с I группой больных.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика динамики уровня маркёров воспаления между группами

Тесты в группах		I этап	II этап
IL-6, пг/мл	I группа	3,05 (1,88-6,08)	5,20 (3,46-8,30)
	II группа	2,20 (1,80-3,40)	4,75 (3,35-7,90)
		$p=0,964$	$p=0,686$
СРБ, МЕ/л	I группа	2,20 (1,68-2,84)	4,70 (2,86-6,13)
	II группа	4,50 (1,62-5,33)	8,32 (4,72-9,99)
		$p=0,543$	$p < 0,001$
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 15.			

Сравнение результатов нейропсихологического тестирования (НПТ) (таблица 17) показало, что достоверных изменений на I этапе исследования выявлено не было.



Таблица 17 – Сравнительная характеристика показателей НПТ между группами

Тесты в группах		I этап	II этап
MoCA	I	23,85	24,9
	II	24,44	27,4
		p=0,669	<b>p=0,004</b>
FAB	I	15,58	15,85
	II	16,3	17,4
		p=0,211	<b>p &lt;0,001</b>
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 15.			

Наиболее выраженные различия в результатах НПТ отмечались на последнем этапе исследования, когда оценки по MoCA на 2,5 балла ( $p=0,004$ ) и по FAB на 1,55 балла ( $p<0,001$ ) были выше во II группе больных.

Таким образом, в результате применения Цитофлавина в данной группе больных отмечался меньший уровень белков мозгового повреждения, значительное улучшение состояния ВПФ, а повышение уровня СРБ может быть обусловлено метаболической активностью препарата. Проведение корреляционного анализа не выявило зависимости между динамическим изменением уровня МСБ и результатами нейропсихологического тестирования, что может свидетельствовать о достижении определённой церебропротекции и стабилизации функционального состояния мозговых структур. А наличие корреляции между маркерами воспаления и позитивной динамикой когнитивных показателей о активации и улучшении метаболизма головного мозга.

В результате сравнения применения Цитофлавина с группой больных, где данная терапия не проводилась, отмечался статистически значимо меньший уровень МСБ с некоторой активацией воспалительного ответа, что сопровождалось улучшением состояния ВПФ. Несмотря на проводимую терапию у 3-х пациентов II группы сохранялись нарушения ВПФ на уровне лёгких когнитивных расстройств и после выписки из стационара они были маршрутизированы под наблюдение невролога на поликлиническом этапе.

Следовательно, проводимая терапия у большинства больных способствовала профилактике развития ранней ПОКД, в том числе устраняла исходный исходный когнитивный дефицит.

## Глава 5

### АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В III ГРУППЕ (ЦЕЛЛЕКС) БОЛЬНЫХ

В III группе в качестве медикаментозной терапии применялся Целлекс. Для оценки эффективности терапии были проведены исследования аналогичные предыдущим группам.

Оценка уровня мозгоспецифических белков (МСБ) у этих пациентов на II этапе исследования (таблица 18, рисунок 9) показала снижение активности NSE на 2,6 мкг/л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой и на 2,35 мкг/л ( $p = 0,033$ ) в сравнении с предыдущим этапом исследования. Уровень протеина S-100 также имел тенденцию к снижению, но не претерпел статистически значимых изменений.

Таблица 18 – Динамика уровня МСБ в III группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
NSE, мкг/л	7,05 (6,43; 7,55)	6,8 (4,2; 9,4)	4,45 (3,51; 7,90)
		$p_1 = 0,881$	<b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_2 = 0,033</math></b>
S-100, нг/л	70,25 (64,13; 73,20)	65,05 (43,70; 78,90)	62,75 (47,81; 81,20)
		$p_1 = 0,243$	$p_1 = 0,928$ $p_2 = 0,088$
Примечание: $p_1$ – достоверность различия показателей между контролем и этапами исследования; $p_2$ – достоверность различия показателей в анализируемой группе между этапами исследования.			

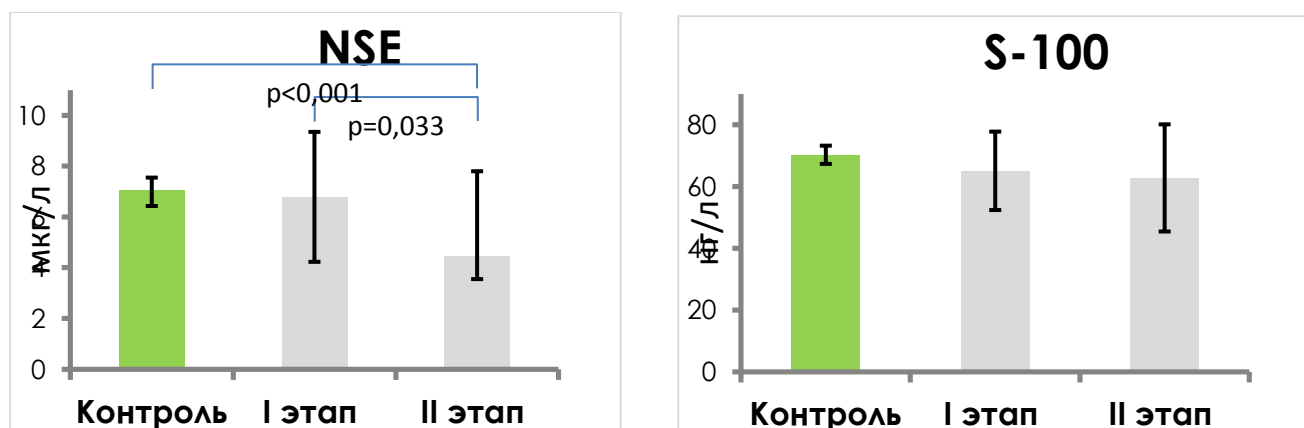


Рисунок 9 – Динамика изменений уровня NSE и S-100 в III группе пациентов

Анализ динамики маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования (таблица 19, рисунок 10) значения IL-6 на 2,15 пг/мл ( $p=0,045$ ) были больше, чем до операции и на такую же величину ( $p=0,044$ ) превышали контрольные показатели. На последнем этапе также произошло увеличение уровня СРБ, он на 3,97 МЕ/л ( $p<0,001$ ) и 3,95 МЕ/л ( $p<0,001$ ) превышал данные предыдущего этапа и контрольные значения соответственно.

Таблица 19 – Динамика уровня маркёров воспаления в III группе пациентов

Показатель	Контрольная группа	I этап	II этап
IL-6, пг/мл	2,5 (2,2-4,85)	2,50 (1,50-3,75)	4,65 (3,15-6,40)
		p <sub>1</sub> =0,383	p <sub>1</sub> = <b>0,044</b> p <sub>2</sub> = <b>0,045</b>
СРБ, МЕ/л	2,5 (1,55-3,0)	2,48(1,78-5,11)	6,45 (4,73-9,05)
		p <sub>1</sub> =0,247	p <sub>1</sub> < <b>0,001</b> p <sub>2</sub> < <b>0,001</b>
Примечание: обозначения те же, что в таблице 18.			

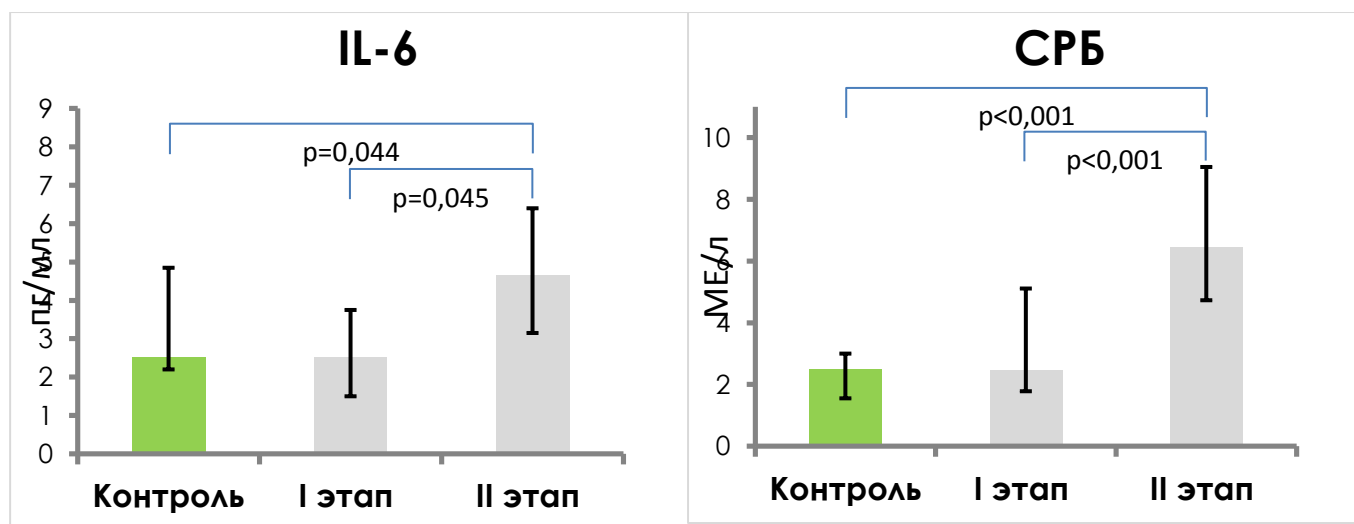


Рисунок 10 – Динамика изменений уровня IL-6 и СРБ в III группе пациентов

Оценка состояния когнитивных функций на II этапе исследования (таблица 20, рисунок 11) выявила умеренную положительную динамику по MoCA тесту, оценка которого на 1,5 балла ( $p=0,045$ ) превысила дооперационный уровень. Необходимо отметить, что в результате проводимой медикаментозной терапии результаты НПТ на последнем этапе исследования не отличались от показателей в контрольной группе.

Таблица 20 – Результаты нейропсихологического тестирования в III группе пациентов

Тесты	Контрольная группа	I этап	II этап
MoCA	28,25 (27,8; 28,71)	26,0 (25,0; 28,0) <b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b>	27,5 (26,76; 28,03) $p_1 = 0,455$ <b><math>p_2 = 0,045</math></b>
FAB	16,7 (16,33; 17,08)	17,0 (16,0; 17,0) $p_1 = 0,902$	17,5 (17,10; 18,0) $p_1 = 0,055$ $p_2 = 0,685$

Примечание: обозначения те же, что в таблице 18.

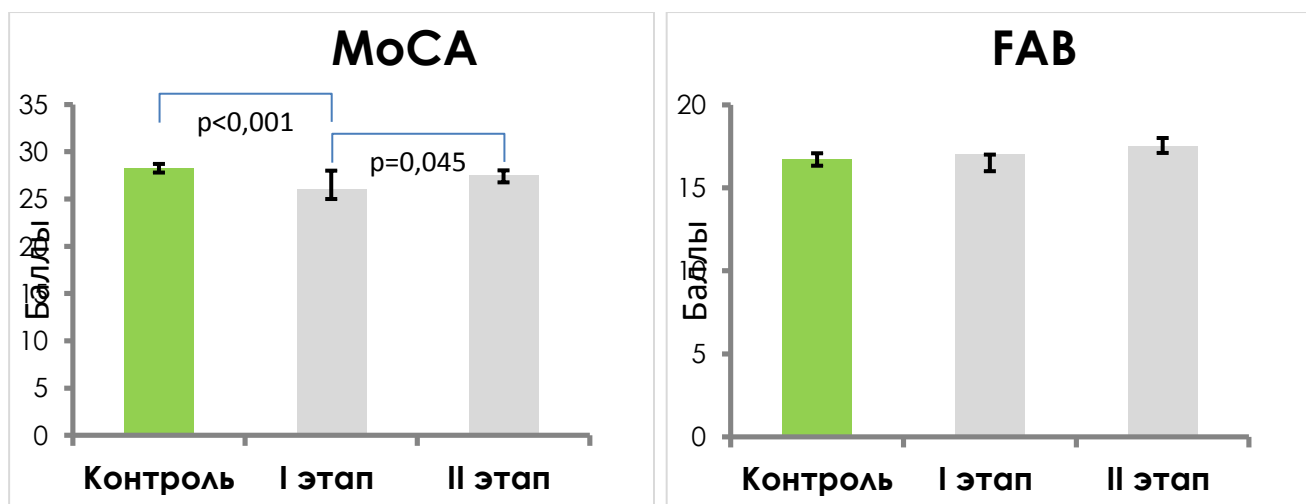


Рисунок 11 – Результаты нейропсихологического тестирования в III группе пациентов

Проведение корреляционного анализа между уровнем МСБ и состоянием высших психических функций (таблица 21) показало наличие статистически значимой взаимосвязи между положительной динамикой уровня NSE на II-м этапе исследования и полученными результатами по шкалам MoCA ( $r = 0,396$ ,  $p < 0,05$ ) и FAB ( $r = 0,388$ ,  $p < 0,05$ ), что, возможно, объяснимо нейротропностью и нейропластичностью препарата.

Таблица 21 – Корреляционный анализ между уровнем МСБ и состоянием высших психических функций в III группе ( $n=30$ )

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
NSE I	коэффициент корреляции (r)	-0,319	-0,143	-0,286	-0,257
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
NSE II	коэффициент корреляции (r)	<b>-0,396</b>	-0,117	<b>-0,388</b>	-0,197
		<b><math>p &lt; 0,05</math></b>	$p > 0,05$	<b><math>p &lt; 0,05</math></b>	$p > 0,05$
S-100 I	коэффициент корреляции (r)	0,008	0,129	0,103	0,091
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
S-100 II	коэффициент корреляции (r)	-0,106	0,161	0,216	0,209
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

В результате анализа взаимосвязи между уровнем маркеров воспаления и состоянием высших психических функций (таблица 22) на значимых этапах обнаружена зависимость между исходным уровнем IL-6 и шкалой FAB после лечения ( $r=0,385$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 22 – Корреляционный анализ между уровнем маркеров воспаления и состоянием высших психических функций в III группе ( $n=30$ ) больных

Показатель	Статистические значимости	MoCA I	MoCA II	FAB I	FAB II
СРБ I	коэффициент корреляции (r)	-0,134	-0,111	0,041	0,283
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
СРБ II	коэффициент корреляции (r)	-0,107	-0,020	0,161	0,320
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
IL-6 I	коэффициент корреляции (r)	-0,123	-0,185	0,305	<b>0,385</b>
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	<b><math>p&lt;0,05</math></b>
IL-6 II	коэффициент корреляции (r)	-0,106	-0,140	-0,031	0,165
		$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

С целью оценки степени эффективности проведённой терапии была проведена сравнительная оценка изучаемых показателей между I (в которой терапия не применялась) и III группами на этапах исследования. При сравнении уровней МСБ (таблица 23) наиболее выраженная разница в исследуемых параметрах была зарегистрирована на II этапе исследования, когда уровень протеина S-100 на 35,2 нг/л ( $p<0,001$ ), а активность NSE на 10,2 мкг/л ( $p<0,001$ ) были ниже во II группе больных. Это свидетельствует о значительно меньшем уровне мозгового повреждения на фоне терапии целлексом, что могло оказать влияние на степень выраженности когнитивной дисфункции.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика динамики уровня МСБ между I и III группами

Показатель	Группа	I этап	II этап
NSE, мкг/л	I	9,10 (8,48; 9,63)	14,65 (11,53; 18,93)
	III	6,8 (4,2; 9,4)	4,45 (3,51; 7,90)
		p=0,061	<b>p&lt;0,001</b>
S-100, нг/л	I	72,75 (64,25; 77,20)	97,95 (80,25; 113,28)
	III	65,05 (43,70; 78,90)	62,75(47,81;81,20)
		p=0,083	<b>p&lt;0,001</b>
Примечание: p – достоверность различия показателей между группами на этапах исследования.			

При сравнении уровня маркёров воспаления на II этапе исследования отмечалось превышение уровня СРБ на 1,75 МЕ/л (p=0,008) в III группе больных (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика динамики уровня маркёров воспаления между I и III группами

Показатель	Группа	I этап	II этап
IL-6, пг/мл	I группа	3,05 (1,88-6,08)	5,20 (3,46-8,30)
	III группа	2,50 (1,50-3,75)	4,65 (3,15-6,40)
		p=0,977	p=0,999
СРБ, МЕ/л	I группа	2,20 (1,68-2,84)	4,70 (2,86-6,13)
	III группа	2,48(1,78-5,11)	6,45 (4,73-9,05)
		p=0,116	<b>p=0,008</b>
Примечание: обозначения те же, что в таблице 23.			

Сравнительная характеристика состояния ВПФ между группами также выявила наиболее существенные различия изучаемых показателей между группами на заключительном этапе исследования (таблица 25). В III группе



больных отмечались более высокие результаты НПТ как по шкале МоСА на 2,6 балла ( $p=0,043$ ), так и по шкале FAB на 1,65 балла ( $p=0,045$ ).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика показателей состояния ВПФ между I и III группами

Тесты в группах		I этап	II этап
МоСА	I	23,85 (22,59; 25,1)	24,9 (23,57; 26,23)
	II	26,0 (25,0; 28,0)	27,5 (26,76; 28,03)
		$p=0,054$	<b><math>p=0,043</math></b>
FAB	I	15,58 (14,86; 16,31)	15,85 (15,26; 16,43)
	II	17,0 (16,0; 17,0)	17,5 (17,10; 18,0)
		$p=0,247$	<b><math>p=0,045</math></b>
Примечание: обозначения те же, что в таблице 23.			

Таким образом, применение Целлекса в анализируемой группе больных сопровождалось снижением уровня МСБ, менее выраженном уровне воспалительного ответа и существенным улучшением результатов нейропсихологического тестирования. Выявленные закономерности подтверждают характерные для препарата нейропластические и нейротрофические свойства. В пользу этого свидетельствуют и результаты проведённого корреляционного анализа, который обнаружил наиболее тесную взаимосвязь между улучшением состояния ВПФ и меньшим уровнем маркёров мозгового повреждения. Несмотря на проводимую терапию у одного пациента III группы сохранялись нарушения ВПФ на уровне лёгких когнитивных расстройств и после выписки из стационара они были маршрутизированы под наблюдение невролога на поликлиническом этапе.

Следовательно, в результате проведения медикаментозной коррекции Целлексом отмечалось существенное снижение уровня протеина S-100, активности NSE при незначительной выраженности воспалительного ответа. Данные обстоятельства обусловили положительную динамику состояния когнитивных функций и профилактировали развитие ранней ПОКД.

## Глава 6

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АНАЛИЗИРОВАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ**

В предыдущих главах анализировано течение периоперационного периода в III группах больных, которым была проведена видеолапароскопическая холецистэктомия в условиях общей ингаляционной анестезии севофлураном. В генезе развивающихся когнитивных расстройств раннего послеоперационного периода изучались уровень воспалительного ответа, характер и интенсивность мозгового повреждения, обусловленные операционным стрессом и травмой, анестезиологическим пособием и прочими медикаментозными вмешательствами.

С целью определения возможной взаимосвязи изучаемых процессов во всех группах был проведён корреляционный анализ исследуемых показателей, который определил разнонаправленные, но существенные закономерности. Если в I группе больных в результате анализа полученных результатов было выявлено ухудшение состояния ВПФ с развитием ранней ПОКД, то во II и III группах с целью коррекции развившихся когнитивных расстройств нами были предложены и применены 2 различных по механизму действия варианта медикаментозной коррекции возможных нарушений (Цитофлавин и Целлекс соответственно). В этой связи целесообразно для оценки клинической эффективности медикаментозной терапии расстройств ВПФ провести сравнительную характеристику полученных результатов.

Сравнение изучаемых показателей между группами на I этапе исследования не выявило заслуживающих внимания статистических закономерностей как в отношении результатов проведённого НПТ, уровня МСБ, так и маркёров воспаления. Сравнительная оценка динамики уровня маркёров мозгового повреждения между анализируемыми группами (таблица 26, рисунок 12) выявила

наиболее выраженные изменения показателей на II этапе исследования. В результате проводимой терапии активность NSE во II группе больных на 8,75 мкг/л ( $p<0,001$ ), а в III группе на 10,2 мкг/л ( $p<0,001$ ) были меньше по сравнению с группой сравнения, в которой терапия когнитивной дисфункции не проводилась. Обращает на себя внимание снижение активности NSE на 1,45 мкг/л ( $p=0,041$ ) в III группе пациентов по сравнению со II.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика динамики уровня МСБ между группами

Тесты в группах		I этап	II этап	p между этапами
NSE, мкг/л	I группа	6,10 (5,53-7,58)	14,65 (11,65-18,45)	<b>&lt;0,001</b>
	II группа	5,85 (3,83-7,90)	5,90 (4,20 - 11,10)	0,273
	III группа	6,80 (4,23-9,35)	4,45 (3,55 - 7,80)	<b>0,033</b>
		$p_1=0,845$ $p_2=0,861$ $p_3=0,949$	<b><math>p_1&lt;0,001</math></b> <b><math>p_2&lt;0,001</math></b> <b><math>p_3=0,041</math></b>	—
S-100, нг/л	I группа	72,75 (64,65-76,85)	97,95 (82,25-112,93)	<b>&lt;0,001</b>
	II группа	64,75 (48,63; 80,58)	72,85(51,50; 107,50)	<b>&lt;0,001</b>
	III группа	65,05 (44,10-77,75)	62,75 (48,38-80,10)	0,088
		$p_1=0,174$ $p_2=0,083$ $p_3=0,921$	<b><math>p_1=0,009</math></b> <b><math>p_2&lt;0,001</math></b> <b><math>p_3=0,044</math></b>	—
Примечание: $p_1$ – достоверность различия показателей между I и II группами; $p_2$ – достоверность различия показателей между I и III группами; $p_3$ – достоверность различия показателей между II и III группами.				

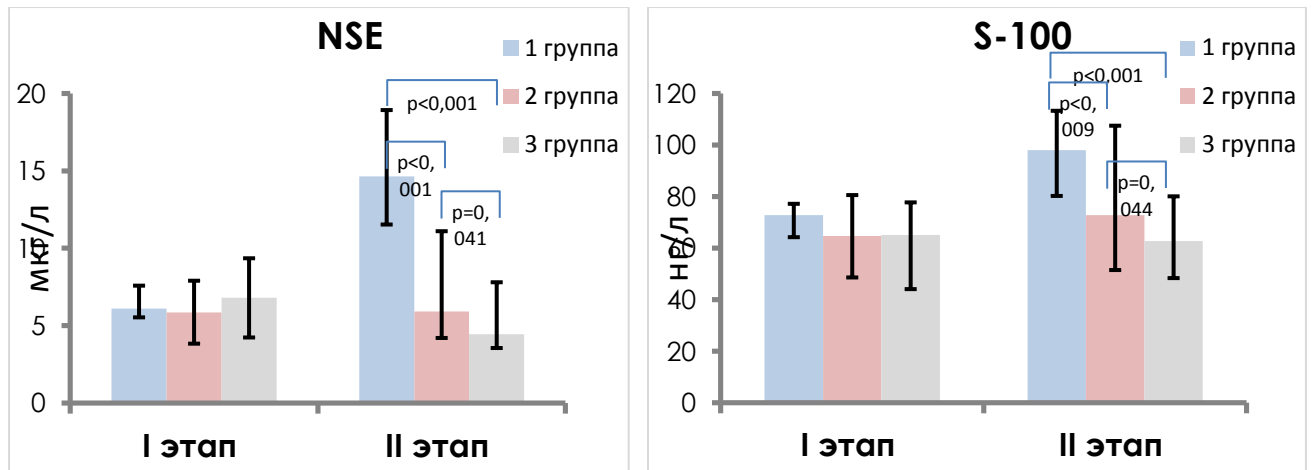


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика динамики уровня МСБ между группами

Аналогичные изменения зафиксированы и в отношении снижения уровня протеина S-100, который на II этапе исследования на 25,1 нг/л ( $p=0,009$ ) во II группе и на 35,2 нг/л ( $p<0,001$ ) в III группе был меньше по сравнению с группой сравнения. Уровень протеина S-100 во II группе больных на 10,1 нг/л ( $p=0,044$ ) превышал значения показателя в III группе.

Таким образом, в результате проводимой терапии как во II группе пациентов (Цитофлавин), так и в III группе (Целлекс) отмечался меньший уровень МСБ, чем в группе без проведения корригирующей терапии. Наиболее значимое снижение уровня белков, характеризующих мозговое повреждение, отмечалось в результате применения целлекса.

Сравнение уровня маркёров воспаления между группами выявило наиболее выраженные изменения изучаемых показателей также на последнем этапе исследования, когда уровни СРБ во II группе на 3,62 МЕ/л ( $p<0,001$ ) и на 1,75 МЕ/л в III группе ( $p=0,008$ ) были больше по сравнению с I группой больных (таблица 27, рисунок 13). Статистически значимых различий уровня маркёров воспаления между II и III группами пациентов зарегистрировано не было. Такая же тенденция прослеживалась и в отношении IL-6.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика динамики уровня маркёров воспаления между группами

Тесты в группах		I этап	II этап	p между этапами
IL-6, пг/мл	I группа	3,05 (1,88-6,08)	5,20 (3,46-8,30)	<b>&lt;0,001</b>
	II группа	2,20 (1,80-3,40)	4,75 (3,35-7,90)	<b>&lt;0,001</b>
	III группа	2,50 (1,50-3,75)	4,65 (3,15-6,40)	<b>0,045</b>
		$p_1=0,964$ $p_2=0,977$ $p_3=0,999$	$p_1=0,686$ $p_2=0,999$ $p_3=0,676$	—
СРБ, МЕ/л	I группа	2,20 (1,68-2,84)	4,70 (2,86-6,13)	<b>&lt;0,001</b>
	II группа	4,50 (1,62-5,33)	8,32 (4,72-9,99)	<b>&lt;0,001</b>
	III группа	2,48(1,78-5,11)	6,45 (4,73-9,05)	<b>&lt;0,001</b>
		$p_1=0,543$ $p_2=0,116$ $p_3=0,214$	<b><math>p_1&lt;0,001</math></b> <b><math>p_2=0,008</math></b> $p_3=0,999$	—
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 26.				

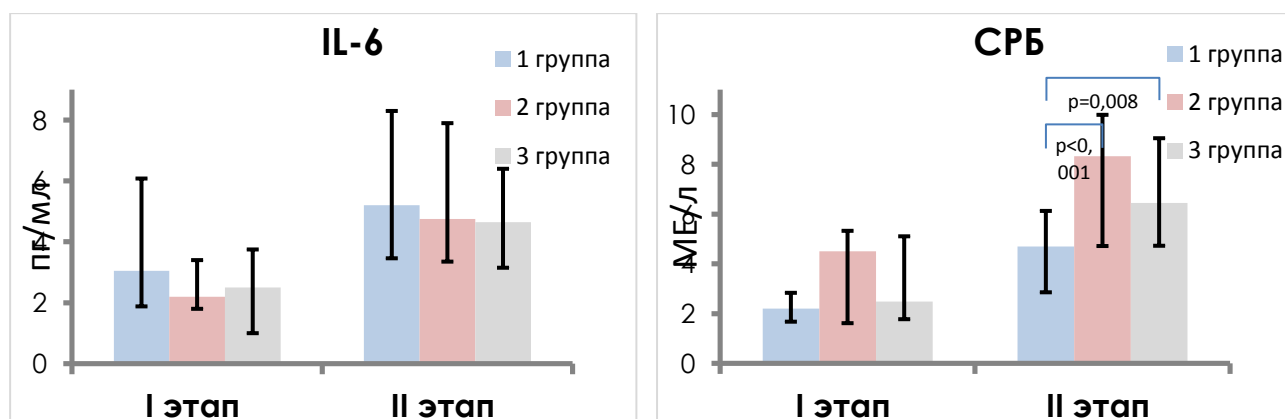


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика динамики уровня маркёров воспаления между группами

Обращает на себя внимание достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение как уровня IL-6, так и концентрации СРБ между I и II этапами исследования во всех 3-х анализируемых группах, что может быть следствием перенесённого хирургического вмешательства. Большая выраженность воспалительного ответа

во II и III группах больных по сравнению с I может быть потенцирована проводимой медикаментозной терапией.

Сравнительная характеристика показателей нейропсихологического тестирования (НПТ) между группами на II этапе исследования выявила положительную динамику в состоянии высших психических функций во II и III группах пациентов по сравнению с I (таблица 28, рисунок 14). Это подтверждается увеличением суммарной оценки по шкале MoCA во II группе пациентов на 2,5 балла ( $p=0,004$ ), а в III группе на 2,6 балла по сравнению с I группой. Такая же тенденция отмечалась и при оценке по шкале FAB, которая во II группе больных на 1,55 балла ( $p<0,001$ ), а в III группе на 1,65 балла ( $p<0,001$ ) была больше, чем в группе сравнения. При сопоставлении аналогичных показателей между II и III группами пациентов статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика показателей (НПТ) между группами пациентов

Тесты в группах		I этап	II этап	p между этапами
MoCA	I группа	23,85 (22,59; 25,1)	24,9 (23,57; 26,23)	0,051
	II группа	24,44(23,73; 25,15)	27,4 (26,76; 28,03)	<b>&lt;0,001</b>
	III группа	26,0 (25,0; 28,0)	27,5 (26,76; 28,03)	<b>0,045</b>
		<b><math>p_1=0,669</math></b> $p_2=0,054$ $p_3=0,051$	<b><math>p_1=0,004</math></b> <b><math>p_2=0,043</math></b> $p_3=0,726$	—
FAB	I группа	15,58 (14,86; 16,31)	15,85 (15,26; 16,43)	0,244
	II группа	16,3 (15,83; 16,76)	17,4 (17,11; 17,69)	<b>&lt;0,001</b>
	III группа	17,00 (16,00-17,00)	17,5 (17,10; 18,0)	0,685
		<b><math>p_1=0,211</math></b> <b><math>p_2=0,247</math></b> $p_3=0,397$	<b><math>p_1&lt;0,001</math></b> <b><math>p_2=0,045</math></b> $p_3=0,921$	—
Примечание: обозначения те же, что и в таблице 26.				

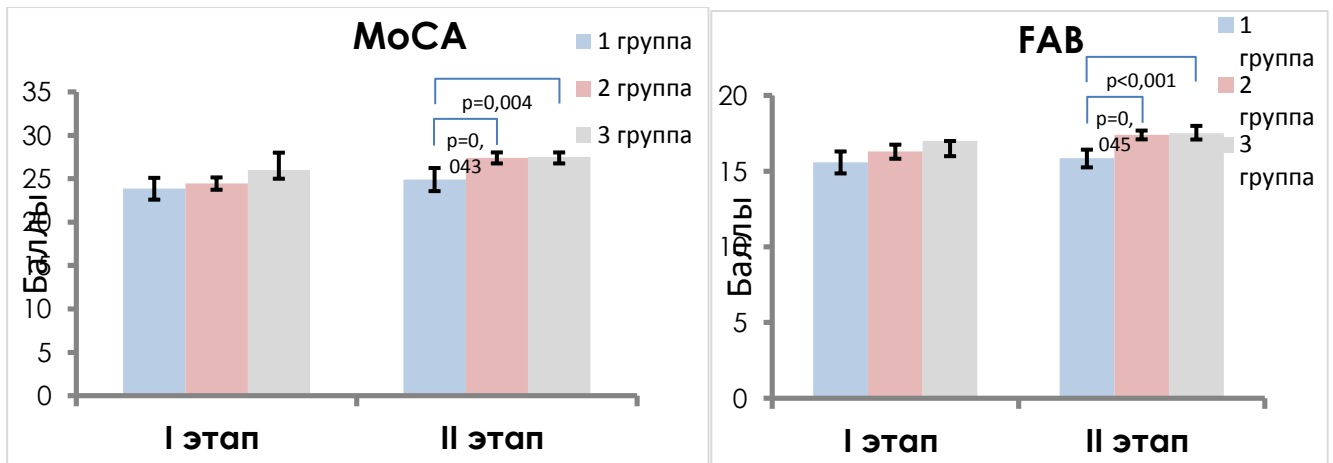


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика показателей (НПТ) между группами пациентов

Следовательно, в результате проводимой терапии в обеих группах пациентов, получавших медикаментозную терапию, отмечалось улучшение состояния ВПФ. Если в I группе больных, не получавших терапии, развивалась умеренная ПОКД в раннем послеоперационном периоде, то в результате применения как Цитофлавина, так и Целлекса удалось достичь профилактики развития когнитивного дефицита.

Таким образом, в результате проведение сравнительного анализа изучаемых показателей между группами были выявлены следующие закономерности. Применение обоих вариантов медикаментозной терапии сопровождалось снижением уровня МСБ. Более выраженный клинический эффект отмечался в III группе больных в результате применения Целлекса, что подтверждалось статистически значимым снижением уровня как NSE, так и протеина S-100 и может быть обусловлено более выраженной нейротрофичностью и нейропластичностью препарата. В результате проводимого оперативного лечения во всех группах наблюдалось усиление воспалительного ответа. Большая степень выраженности воспаления отмечалась во II и III группах больных и могла быть обусловлена дополнительными медикаментозными вмешательствами. Применение как Цитофлавина, так и Целлекса улучшало состояние ВПФ, способствовало профилактике развития ПОКД, сопровождалось устранением когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройства ВПФ, обусловленные проведением анестезии и хирургическим вмешательством, по последним литературным данным у пациентов когортированных по факторам риска могут осложнять послеоперационный период и ухудшать качество жизни. Установленный в последнее время факт, что ранняя ПОКД может являться предиктором длительных когнитивных расстройств у скомпроментированных пациентов подчёркивает интерес к данной проблеме. Диагностика нейрокогнитивных расстройств в послеоперационном периоде возможна путём НПТ, которое, в том числе по объективным причинам, не всегда используется в клинической практике. Попытки лабораторного подтверждения психоповреждающего действия факторов операционно-анестезиологического риска пока находятся в стадии изучения и могут быть интерпретированы только вкупе с динамической оценкой состояния ВПФ для исключения возможных неврологических инцидентов. Вышеприведённые обстоятельства в ряде клинических ситуаций предопределяют недиагностированный послеоперационный когнитивный дефицит с формированием субъективной неудовлетворённости результатами проведённой анестезии и оперативного вмешательства, а расстройства ВПФ могут сохраняться длительный период времени.

Настоящее исследование посвящено изучению ПОКД при малоинвазивной видеолапароскопической холецистэктомии и непродолжительной ингаляционной анестезии севофлураном.

Для достижения поставленной цели и задач проведено проспективное исследование 90 больных старше 55 лет с оценкой степени операционно-анестезиологического риска по ASA I-II, исключением дополнительных факторов риска развития когнитивных расстройств. В динамике в I группе сравнения (n=30) проводилось НПТ, определялись белки мозгового повреждения – нейронспецифическая енолаза (NSE) и протеин S-100, маркёры воспаления – IL-6,



СРБ. Для изучения механизмов развития ПОКД определялась корреляционная зависимость между изучаемыми показателями. Аналогичные исследования проведены во II ( $n=30$ ) и III группах больных ( $n=30$ ), где с целью коррекции расстройств ВПФ применялись Цитофлавин и Целлекс соответственно.

В результате проведённых исследований в I группе больных было установлено развитие ранней ПОКД на уровне умеренных когнитивных расстройств. Её формирование сопровождалось повышением уровня МСБ и повышением активности маркёров воспалительного процесса вследствие проведения анестезиологического пособия, операционного стресса и хирургической травмы.

Проведённый корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи между развитием послеоперационного когнитивного дефицита как с повышением уровня МСБ – NSE со шкалой FAB ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ), так и маркёров воспалительного процесса – СРБ от оценок по шкалам МоСА ( $r=0,475$ ,  $p<0,01$ ) и FAB ( $r=0,414$ ,  $p<0,05$ ), IL-6 от МоСА ( $r=0,386$ ,  $p<0,05$ ) и FAB ( $r=0,412$ ,  $p<0,05$ ). Положительные результаты анализа позволяют предположить, что в механизмах формирования ПОКД играют роль мозговое повреждение и сопутствующее периоперационному периоду воспаление. Для подтверждения этой точки зрения аналогичный анализ был проведён в контрольной группе пациентов, в которой анестезия и операция не проводилась. Полученные отрицательные результаты подтвердили эту точку зрения.

Как показали результаты исследования, малоинвазивные видеолапароскопические хирургические вмешательства в условиях карбоксиперитонеума под общей анестезией могут сопровождаться развитием ранней ПОКД. Это обстоятельство обусловило поиск возможных путей её медикаментозной коррекции.

Во II группе больных медикаментозная коррекция расстройств ВПФ проводилась Цитофлавином. В результате её применения отмечались меньший уровень белков мозгового повреждения и значительное улучшение состояния когнитивных функций, а повышение уровня СРБ могло быть обусловлено

метаболической активностью препарата. Проведение корреляционного анализа не выявило зависимости между динамическим изменением уровня МСБ и результатами нейропсихологического тестирования, что может свидетельствовать о достижении определённой церебропротекции и стабилизации функционального состояния мозговых структур. А наличие корреляции между маркерами воспаления (СРБ со шкалами МоСА ( $r=0,365$ ,  $p<0,05$ ) и FAB ( $r=0,385$ ,  $p<0,05$ ), между уровнем IL-6 и состоянием ВПФ по FAB ( $r=0,565$ ,  $p<0,01$ ) и позитивной динамикой когнитивных показателей об улучшении метаболизма головного мозга.

При сравнении применения Цитофлавина с группой больных, где данная терапия не проводилась, отмечался статистически значимо меньший уровень МСБ с некоторой активацией воспалительного ответа, что сопровождалось улучшением состояния ВПФ. Следовательно, проводимая терапия способствовала профилактике развития ранней ПОКД, в том числе устраняла исходный когнитивный дефицит.

Применение Целлекса в III группе больных сопровождалось значительным снижением уровня МСБ и умеренно выраженным уровне воспалительного ответа, что существенно улучшило результаты НПТ. Результаты проведённого корреляционного анализа обнаружили сильную связь между положительной динамикой уровня NSE и улучшением состояния ВПФ по шкалам МоСА ( $r=0,396$ ,  $p<0,05$ ) и FAB ( $r=0,388$ ,  $p<0,05$ ) в связи нейротропностью препарата. Взаимосвязь с белками воспаления была слабая.

После проведения медикаментозной коррекции Целлексом отмечалось существенное снижение уровня протеина S-100, активности NSE по сравнению с группой без терапии. Данные обстоятельства способствовали улучшению когнитивных функций и профилактике развития ранней ПОКД.

Сравнительный анализ изучаемых показателей между группами выявил определённые закономерности. Применение обоих вариантов медикаментозной терапии сопровождалось снижением уровня МСБ. Более выраженный клинический эффект отмечался в результате применения Целлекса, что

подтверждалось статистически значимым снижением уровня как NSE, так и протеина S-100. Во всех группах наблюдалось усиление воспалительного ответа. Его наибольшая степень выраженности была во II и III группах больных, могла быть потенцирована дополнительно проводимым медикаментозным вмешательством. Применение как Цитофлавина, так и Целлекса улучшало состояние ВПФ, способствовало профилактике развития ПОКД, сопровождалось устранением когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, результаты проведённого исследования показали высокую вероятность развития ПОКД при малоинвазивных хирургических вмешательствах и непродолжительной анестезии у возрастных больных некомпроментированных по факторам риска, а своевременная диагностика и медикаментозная коррекция развившихся расстройств способствуют их своевременному устранению и оптимизации клинического течения раннего послеоперационного периода.

## ВЫВОДЫ

1. Видеолапароскопическая холецистэктомия в условиях ингаляционной анестезии севофлураном осложняется развитием ранней ПОКД на уровне умеренных когнитивных расстройств. Сопровождается повышением активности NSE на 5,55 мкг/л ( $p<0,001$ ), протеина S-100 на 24,5 нг/л ( $p<0,001$ ), IL-6 на 2,15 пг/мл ( $p<0,001$ ) и СРБ на 2,5 МЕ/л ( $p<0,001$ ) по сравнению с дооперационным уровнем.
2. Проведение корреляционного анализа показало наличие статистически значимой зависимости между исходным уровнем NSE и оценкой по шкале FAB ( $r=0,374$ ,  $p<0,05$ ) на II этапе исследования, а также уровня NSE на II этапе исследования с исходным уровнем по шкале FAB ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ). Определялась корреляция уровня СРБ от оценок по шкалам MoCA ( $r=0,475$ ,  $p<0,01$ ) и FAB ( $r=0,414$ ,  $p<0,05$ ), IL-6 от MoCA ( $r=0,386$ ,  $p<0,05$ ) и FAB ( $r=0,412$ ,  $p<0,05$ ) на последнем этапе исследования.
3. Применение Цитофлавина сопровождалось улучшением состояния ВПФ без существенного увеличения белков мозгового повреждения с незначительной активацией воспалительного ответа. Значения IL-6 на 2,55 пг/мл ( $p<0,001$ ) и СРБ на 3,82 МЕ/л ( $p<0,001$ ) были больше, чем до операции.
4. Проведение медикаментозной терапии Целлексом способствовало устранению исходного когнитивного дефицита, сопровождалось снижением активности NSE на 2,35 мкг/л ( $p=0,033$ ).
5. Сравнительная характеристика Цитофлавина и Целлекса показала сопоставимую клиническую эффективность обоих препаратов для профилактики развития ранней ПОКД. После применения Целлекса отмечалось снижение активности NSE на 1,45 мкг/л ( $p=0,041$ ) и уровня протеина S-100 на 10,1 нг/л ( $p=0,044$ ) в сравнении с группой Цитофлавина. Уровень воспалительного ответа в обеих группах находился на одном уровне.

6. Ввиду более выраженной нейропластичности Целлекса он более предпочтителен для профилактики развития ранней ПОКД у пациентов с наличием дополнительных факторов риска развития ранней когнитивной дисфункции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам старше 55 лет перед проведением общей анестезии и хирургического вмешательства в периоперационном периоде целесообразно проведение динамического НПТ. При наличии исходного когнитивного дефицита с целью профилактики развития ранней ПОКД показано проведение медикаментозной коррекции.
2. У пациентов без наличия дополнительных факторов риска развития когнитивной дисфункции показано применение Цитофлавина по следующей схеме. Цитофлавин : 20 мл препарата на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно перед операцией, далее в течении 7 дней послеоперационного периода.
3. У больных, когортированных с дополнительными факторами риска развития ВПФ, показано применение Целлекса. Целлекс по 0,1 мг п/к один раз в день в течение 7 дней послеоперационного периода.
4. Оценка эффективности проведённой терапии, клинической ситуации состояния ВПФ и определение дальнейшей тактики должно проводиться на основании данных заключительного НПТ, предусматривающих возможность продолжения медикаментозной и нейропсихологической реабилитации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПФ	– высшие психические функции
ДИ	– доверительный интервал
МАК	– минимальная альвеолярная концентрация
МСБ	– мозгоспецифические белки
НПТ	– нейропсихологическое тестирование
ПОКД	– послеоперационная когнитивная дисфункция
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
СРБ	– С-реактивный белок
BIS	– биспектральный индекс
FAB	– батарея тестов оценки лобной дисфункции
IL-6	– интерлейкин 6
МОСА	– Монреальская шкала оценки когнитивных функций
NSE	– нейронспецифическая енолаза
S-100	– белок (протеин) S-100

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агеева, Ю.Г. Когнитивные дисфункции у пациентов в послеоперационном периоде / Ю.Г. Агеева, К.В. Козьянина // Молодой ученый. – 2020. – Т. 333, № 43. – С. 287-291.
2. Акименко, Т.И. Эмоционально-психические и когнитивные расстройства в практике анестезиолога-реаниматолога / Т.И. Акименко // Medicine: theory and practice. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 19-26.
3. Алгоритм диагностики и лечения когнитивных нарушений: методические рекомендации / Н.К. Мурашко, А.В. Паенок, О.П. Шкляева [и др.]. – Киев, 2013. – 17 с.
4. Александрович, Ю.С. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? / Ю.С. Александрович, Т.И. Акименко, К.В. Пшениснов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 5-11.
5. Влияние глубокой анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции / Д.В. Войцеховский, Д.А. Аверьянов, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 5-9.
6. Влияние интраоперационной седации при ампутации матки в условиях спинальной анестезии на когнитивные функции в послеоперационном периоде / Т.И. Акименко, В.М. Женило, Е.А. Лебедева [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 10-17.
7. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий / Н.Н. Яхно, Т.С. Фёдорова, И.В. Дамулин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 31-37.
8. 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. 3-12.
9. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии / Т.В. Клыпа, А.А. Еременко, А.Н. Шепелюк [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 43-49.
  10. Грицук, С.Ф. Структурно-функциональные взаимосвязи сознания и бессознательного (наркоз) в фокусе когнитивных нарушений / С.Ф. Грицук // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 80-85.
  11. Динамика состояния когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде после спинальных нейрохирургических вмешательств / А.В. Соленкова, А.А. Поддубская, А.Ю. Лубнин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 1. – С. 27-36.
  12. Екушева, В.Е. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19 / В.Е. Екушева, В.Б. Войтенков, О.А. Ризаханова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 33-39.
  13. Заболотский, Д.В. Продленная местная анестезия у детей с ортопедической патологией : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Заболотский Дмитрий Владиславович. – Санкт-Петербург, 2015. – 253 с.
  14. Ивкин, А.А. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии / А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018 – Т. 15, № 3. – С. 47-55.
  15. Ивонина, Н.А. Клинический опыт применения препарата целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом / Н.А. Ивонина, К.Б. Петров, С.Н. Филимонов // Медицина в Кузбассе. – 2021. – № 4. – С. 26-31.
  16. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования в условиях

- искусственного кровообращения / Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 6. – С. 40-46.
17. Изменения электрической активности мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / И.В. Тарасова, О.А. Трубникова, О.Л. Барабаш [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 3. – С. 32-38.
  18. Изменения электрофизиологических свойств нейронов под влиянием севофлурана и их роль в механизмах прекондиционирования и цитопротекции / А.И. Вислобоков, Ю.С. Полушин, А.Ю. Полушин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 19.
  19. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование / А.В. Луговой, М.В. Пантелеева, Е.Д. Надькина, А.М. Овезов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 57-64.
  20. Киреев, С.С. Делирий в послеоперационном периоде (обзор литературы) / С.С. Киреев, Т.Л. Бадаква, О.А. Чуканова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 44-60.
  21. Клыпа, Т.В. Профилактика и ранняя коррекция послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии : дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Клыпа Татьяна Валерьевна. – Москва, 2017. – 237 с.
  22. Коваленко, А.В. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта / А.В. Коваленко, М.Н. Сафронова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1-1. – С. 40-44.
  23. Ковальчук, В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации / В.В. Ковальчук // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 24. – С. 3-14.

24. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 101-105.
25. Компьютерная когнитивная стимуляция в процессе восстановления посттравматических когнитивных нарушений: клиническое наблюдение / Е.М. Зубрицкая, С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 131-136.
26. Лебединский, К.М. Физические и физиологические механизмы сознания и общей анестезии (Обзор) / К.М. Лебединский, А.Н. Коваленко // Журнал технической физики. – 2018. – Т. 88, № 10. – С. 1443-1456.
27. Локшина, А.Б. Лёгкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Приложение 11. – С. 57-64.
28. Морфофункциональные изменения пирамидных нейронов полей СА1 и СА4 гиппокампа при анестезии севофлураном / Г.Ю. Юкина, И.В. Белозерцева, А.Ю. Полушин [и др.] // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 3. – С. 327.
29. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии / Л.А. Медведева, О.И. Загорулько, Ю.В. Белов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 80-90.
30. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Е.А. Нагорная [и др.]. – Киев: Логос, 2015. – 510 с.
31. Новицкая-Усенко, Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога / Л.В. Новицкая-Усенко // Медицина неотложных состояний. – 2017. – Т. 4, № 83. – С. 9-15.
32. Овезов, А.М. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28-33.
33. Овезов, А.М. Послеоперационная когнитивная дисфункция / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева // Интенсивная терапия. Национальное руководство / под

- ред. И.Б. Забалотских, Д.Н. Проценко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – Т. 1. – С. 615-626.
34. Оценка когнитивных функций по шкале МоСА у пациентов эндокринологического и кардиологического профилей / Н.В. Комиссарова, В.П. Бывальцева, М.А. Мичурина [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – Т. 2, № 50. – С. 106-112.
  35. Пантелеева, М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы) / М.В. Пантелеева, А.М. Овезов, А.С. Котов // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 9. – С. 52-56.
  36. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее / Ю.С. Полушин, А.Ю. Полушин, Г.Ю. Юкина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 19-28.
  37. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н.В. Цыган, М.М. Одинак, Г.Г. Хубулава [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 34-39.
  38. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании / А.М. Овезов, М.В. Пантелеева, А.В. Князев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 61-66.
  39. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 55-63.
  40. Послеоперационные когнитивные изменения у больных пожилого и старческого возраста / А.В. Соленкова, А.А. Бондаренко, А.Ю. Лубнин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 13-18.
  41. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнения общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции / Л.В. Усенко, А.А. Криштафор, И.С. Полинчук [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 2, № 65. – С. 24-31.

42. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы) / М.В. Зозуля, А.И. Ленькин, И.С. Курапеев, К.М. Лебединский // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 25-33.
43. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе / В.М. Женило, Т.И. Акименко, С.В. Здирук, М.А. Сорочинский // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 70.
44. Результаты применения препарата целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями / В.В. Ковальчук, П.Р. Камчатнов, И.А. Измайлов, М.А. Соколов // Нервные болезни. – 2018. – № 1. – С. 26-31.
45. Результаты применения Целлекса у больных ишемическим инсультом / П.Р. Камчатнов, И.А. Измайлов, Х.Я. Умарова, М.А. Соколов // Фарматека. – 2015. – № 19. – С. 52-57.
46. Сайко, Ю.В. Опыт применения нейропептидного препарата целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах / Ю.В. Сайко, Л.С. Андрушко // Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. – 2016. – Т. 4, № 121. – С. 39-41.
47. Смирнова, Н.Н. Мозговой кровоток и послеоперационные когнитивные дисфункции при операциях на органах брюшной полости / Н.Н. Смирнова, Е.В. Онищенко // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 109-110.
48. Соленкова, А.В. Анестезиологическое обеспечение при спинальных нейрохирургических вмешательствах: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20 / Соленкова Алла Владимировна. – Москва, 2019. – 307 с.
49. Соловьева, А.П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях / А.П. Соловьева, Д.В. Горячев, В.В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 218-230.

50. Сравнительная оценка анестезии десфлураном и севофлураном при хирургической коррекции позвоночно-спинномозговой травмы у детей / А.С. Козырев, Ю.С. Александрович, А.В. Залетина [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 47-55.
51. Сравнительная оценка тяжести когнитивной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в зависимости от способа оперативного вмешательства / Г.Ю. Алексеевич, М.В. Родиков, М.М. Петрова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 77-81.
52. Сравнительная характеристика периодов поддержания анестезии и посленаркозного пробуждения при анестезии на основе севофлурана и десфлурана в амбулаторной хирургии / М.Р. Халимов, А.М. Овезов, О.А. Гребенчиков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 3-11.
53. 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.
54. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 379 с.
55. Усенко, Л.В. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния / Л.В. Усенко, А.А. Криштафор, А.Г. Тютюнник // Медицина неотложных состояний. – 2016. – Т. 4, № 75. – С. 237-238.
56. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии / А.М. Овезов, М.А. Лобов, Е.Д. Надькина [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 3. – С. 66.

57. Цитиколин в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии / А.М. Овезов, М.А. Лобов, Е.Д. Надькина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 27-33.
58. Цитофлавин в комплексной терапии рассеянного склероза / С.М. Карпов, П.П. Шевченко, Е.О. Назарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 37-39.
59. Шнайдер, Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение) / Н.А. Шнайдер, В.В. Шпрах, А.Б. Салмина. – Красноярск, 2005. – 95 с.
60. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс / И.В. Белозерцева, О.А. Драволина, В.О. Кривов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 37-49.
61. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 11-2. – С. 67-74.
62. Юкина, Г.Ю. Структурно-функциональная перестройка нейронов гиппокампа после операции под анестезией севофлураном (экспериментальное исследование) / Г.Ю. Юкина, И.В. Белозерцева, Ю.С. Полушин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 65-72.
63. Яхно, Н.Н. Лёгкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 4-8.
64. A new mechanism of POCD caused by sevoflurane in mice: cognitive impairment induced by cross-dysfunction of iron and glucose metabolism / X. Ge, Y. Zuo, J. Xie [et al.] // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13, № 18. – P. 22375-22389.

65. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis / L. Cao, K. Wang, T. Gu [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 124, № 7. – P. 478-485.
66. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery / M. Gailiusas, J. Andrejaitienė, E. Širvinskas [et al.] // *Acta Medica Lituanica.* – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 8-10.
67. Avidan, M.S. The fallacy of persistent postoperative cognitive decline / M.S. Avidan, A.S. Evers // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 255-258.
68. Awake double valve surgery without general anesthesia / H. Kanda, H. Kamiya, K. Takahoko [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2019. – Vol. 56. – P. 117-118.
69. Badenes, R. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanesthesia procedures / R. Badenes, M.L. Garcia-Perez, F. Bilotta // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 576-581.
70. Bedford, P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people / P.D. Bedford // *Lancet.* – 1955. – Vol. 269, № 6884. – P. 259-263.
71. 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, № 5. – P. 3000605211014294.
72. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery / S. Wiberg, F. Holmgaard, H. Zetterberg [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 125-132.
73. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction / G. Androsova, R. Krause, G. Winterer [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 112.
74. Brown, E.N. General anesthesia, sleep and coma. Mechanisms of disease. Review article / E.N. Brown, R. Lydic, N.D. Schiff // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 2638-2650.
75. Can Intraoperative Optimization of Both Anesthetic Depth and Cerebral Oxygenation Really Result in Different Influences on Cognitive Function and



- Delirium in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery? Response to Letter to the Editor by Xue / G. Kunst, D.W. Green, C. Ballard [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 11. – P. 3166-3167.
76. Carson, N. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores / N. Carson, L. Leach, K.J. Murphy // *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 379-388.
  77. Cerebral hypoxia: its role in age-related chronic and acute cognitive dysfunction / B. Snyder, S.M. Simone, T. Giovannetti [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2021. – Vol. 132. – P. 1502-1513.
  78. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial / L. Lei, R. Katznelson, L. Fedorko [et al.] // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72, № 12. – P. 1456-1466.
  79. Changes in cognitive function due to combined propofol and remifentanyl treatment are associated with phosphorylation of Tau in the hippocampus, abnormal total water and calcium contents of the brain, and elevated serum S100beta levels / X.L. Zhi, C.Y. Li, M. Xue [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 10. – P. 2156-2162.
  80. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? / L. Parnetti, F. Mignini, D. Tomassoni [et al.] // *Journal of the neurological Sciences.* – 2007. – Vol. 257, № 1-2. – P. 264-269.
  81. Cognitive functioning after surgery in middle-aged and elderly danish twins / U. Dokkedal, T.G. Hansen, L.S. Rasmussen [et al.] // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 312-321.
  82. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction / I. Feinkohl, G. Winterer, C. D. Spies [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2017. – Vol. 114, № 7. – P. 110-117.
  83. Cole Daniel, J. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative /

- J. Cole Daniel, D. Kharasch Evan // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 861-863.
84. Comparison of single minimum dose administration of dexmedetomidine and midazolam for prevention of emergence delirium in children: a randomized controlled trial / E.A. Cho, Y.B. Cha, J.G. Shim [et al.] // *J. Anesthesia*. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. 59-65.
  85. Consensus statement: First International Workshop on Anesthetics and Alzheimer's disease / D. Baranov, P.E. Bickler, G.J. Crosby [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. – P. 1627-1630.
  86. Decrease of Coronal Optic Nerve Sheath Diameter is Associated With Postoperative Cognitive Decline in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy / L.M. Zhang, Y. Li, Y.T. Zhang [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 8. – P. 2355-2362.
  87. Detweiler, M.B. Postoperative cognitive dysfunction: what anesthesiologists know that would benefit geriatric specialists / M.B. Detweiler // *J. Geriatr. Med. Gerontol.* – 2018. – Vol. 4, Is. 1. – P. 1-5.
  88. Diagnostic properties of the Frontal Assessment Battery (FAB) in Italian healthy adults / E.N. Aiello, A. Esposito, I. Appollonio [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2022. – Vol. 34. – P. 1021-1026. – doi: 10.1007/s40520-021-02035-2.
  89. Ding, L. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis / L. Ding, D.X. Chen, Q. Li // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 254.
  90. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L.S. Rasmussen, T. Jonson, H. Kuipers [et al.] // *Acta Anesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47, № 9. – P. 1188-1194.
  91. Does laparoscopic colorectal surgery result in short and long term post-operative cognitive decline (POCD)? / P. Vitish-Sharma, R. Van Oss, B. Guo [et al.] //

- Perioperative Care and Operating Room Management. – 2020. – Vol. 21. – P. 100110.
92. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCD after cardiovascular surgery: a prospective observational study / Q. Zhao, R. Gao, C. Liu [et al.] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 646528.
  93. EACTS/EACTA/EBCP Committee Reviewers, 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, M. Milojevic, C. Boer [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 57, № 2. – P. 210-251.
  94. Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl 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, № 40. – P. e12558.
  95. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers / I. Bersani, F. Pluchinotta, A. Dotta [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 4. – P. 471-486.
  96. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / W. Yang, L.S. Kong, X.X. Zhu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 18. – P. e15383.
  97. Effect of general and non-general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction / Y. Gao, L. Liu, B. Zhao [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2021. – Vol. 30, № 4. – P. 407-411.
  98. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis / S. Huang, H. Hu, Y.H. Cai [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 1. – P. e13812.
  99. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled

- trials / L.Q. Li, C. Wang, M.D. Fang [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 113.
100. Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: A systematic review and meta-analysis / Q.Y. Pang, L.P. Duan, Y. Jiang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, № 43. – P. e27668.
  101. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium / C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta [et al.] // Eur. J. Anaesth. – 2017. – Vol. 34. – P. 1-23.
  102. Evered, L. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery / L. Evered, B. Silbert // Anesth. Analg. – 2018. – Vol. 127. – P. 496-505.
  103. 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. 2, № 12. – P. 3971-3975.
  104. Federico, A. Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study / A. Federico, S. Tamburin, A. Maier // Neurol. Science. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 137-142.
  105. 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. Pischon // J. Epidemiol. Community Health. – 2021. – Vol. 72, № 6. – P. 499-506.
  106. Feinkohl, I. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis / I. Feinkohl, G. Winterer, T. Pischon // Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. – 2017. – Vol. 13. – P. 27-42.
  107. Feinkohl, I. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis / I. Feinkohl, G. Winterer, T. Pischon // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2021. – Vol. 32, № 6. – P. 643-651.
  108. Geng, Y. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A

- randomized controlled trial / Y. Geng, Q. Wu, R. Zhang // J. Clin. Anesth. – 2017. – Vol. 38. – P. 165-171.
109. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. / A. Zorrilla-Vaca, R. Healy, M.C. Grant [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2021. – Vol. 65, № 5. – P. 529-542.
  110. Intraoperative electroencephalographic burst suppression may help to identify patients at risk for long-term adverse outcome: Findings from a case of homozygous twins / F. Linassi, E. Maran, M. Kreuzer [et al.] // Anaesth Crit. Care Pain Med. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 629-630.
  111. Intraoperative hypotension is not associated with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia for surgery: results of a randomized controlled pilot trial / T. Langer, A. Santini, F. Zadek [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2019. – Vol. 52. – P. 111-118.
  112. 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 Surgery. – 2017. – Vol. 152, № 8. – P. e171505.
  113. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis / F. Hovaguimian, C. Tschopp, B. Beck-Schimmer [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2021. – Vol. 62, № 9. – P. 1182-1193.
  114. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis / J.M. Huang, Z.T. Lv, B. Zhang [et al.] // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 451-460.
  115. 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. – 2021. – Vol. 8, № 8. – P. CD012317.

116. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis / T. Bocsikai, M. Kovács, Z. Szakács [et al.] // PLOS One. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. e0229018.
117. Jevtovic-Todorovic, V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? / V. Jevtovic-Todorovic // Anesth. Clin. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 439-451.
118. Kiabi, F.H. Neuroprotective effect of low mean arterial pressure on postoperative cognitive deficit attenuated by prolonged coronary artery bypass time: a meta-analysis / F.H. Kiabi, A. Soleimani, M.R. Habibi // Braz. J. Cardiovasc. Surg. – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 739-748.
119. Li, Y. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, B. Zhang // Minerva Anesthesiol. – 2021. – Vol. 86, № 9. – P. 965-973.
120. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression / M.R. Habibi, V. Habibi, A. Habibi [et al.] // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 361-371.
121. Liu, X. Correction: Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies / X. Liu, Y. Yu, S. Zhu // PLOS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0209284.
122. Lobov, M. Perioperative prevntion of early cognitive dysfunction in children / M. Lobov, A. Knyazev, A. Ovezov // Intensive Care Medicine. – 2010. – Vol. 36, № S2. – P. 276.
123. Lomivorotov, V.V. Volatile Anesthesia for Carotid Endarterectomy: Friend or Foe for the Brain? / V.V. Lomivorotov, V.A. Shmyrev, G.B. Moroz // J. Cardiothorac Vasc Anesth. – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 1709-1710.
124. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study / J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 857-861.

125. 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, № 3. – P. 67-79.
126. Melnyk, V. Microemboli on Cardiopulmonary Bypass: Should We Care? / V. Melnyk, L. Fedorko, G. Djaiani // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 1504-1505.
127. Meyburg, J. Cognitive and Behavioral Consequences of Pediatric Delirium: A Pilot Study / J. Meyburg, M. Ries, M. Zielonka // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 531-537.
128. Nadelson, M.R. Perioperative cognitive trajectory in adults / M.R. Nadelson, R.D. Sanders, M.S. Avidan // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, № 3. – P. 440-451.
129. Nathan, N. Beyond Emergence: Understanding postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) / N. Nathan // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127, № 2. – P. 323.
130. Needham, M.J. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do / M.J. Needham, C.E. Webb, D.C. Bryden // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 115-125.
131. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes / D. Li, X. Liu, T. Liu [et al.] // *Glia.* – 2020. – Vol. 68, № 5. – P. 878-897.
132. Neuroinflammation induced by surgery does not impair the reference memory of young adult mice / Y. Zhao, L. Huang, H. Xu [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 3271579.
133. NL1 expression level in *Nrx1 $\beta$*  and the excitability of PV interneurons in mice with POCD / M. Tian, Y. Zhou, L. Qiu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 3117-3123.
134. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Memory Index Score (MoCA-MIS) in Brazil: Adjusting the nonlinear effects of education

- with fractional polynomials / D. Apolinario, M.F. Dos Santos, E. Sassaki [et al.] // Int. J. Geriatr Psychiatry. – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 893-899.
135. Optimised anaesthesia to reduce post-operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial / C. Ballard, E. Jones, N. Gauge [et al.] // PLOS One. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. e37410.
  136. Panch, S.R. Hemolytic Transfusion Reactions / S.R. Panch, C. Montemayor-Garcia, H.G. Klein // New Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381, № 2. – P. 150-162.
  137. Park, D.W. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury / D.W. Park, S.H. Park, S.K. Hwang // Childs Nerv. Syst. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 343-348.
  138. Park, S.H. Prognostic Value of Serum Levels of S100 Calcium-Binding Protein B, Neuron-Specific Enolase, and Interleukin-6 in Pediatric Patients with Traumatic Brain Injury / S.H. Park, S.K. Hwang // World Neurosurg. – 2018. – Vol. 118. – P. 534-542.
  139. Patel, N. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review / N. Patel, J.S. Minhas, E.M. Chung // Cardiovascular Psychiatry and Neurology. – 2015. – Vol. 2015. – P. 370612.
  140. 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, № 11. – P. e79624.
  141. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anesthesia: a network meta-analysis / M. Li, Y. Yang, Y. Ma [et al.] // Am. J. Ther. – 2020. – Vol. 28, № 4. – P. 420-433.
  142. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials / F. Bilotta, A.W. Gelb, E. Stazi [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2013. – Vol. 110, № 1. – P. 113-120.
  143. POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: A randomized controlled trial / R. Hou, H. Wang, L. Chen [et al.] // Brain Behav. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. e00910.



144. Post-mortem biochemistry of NSE and S100B: A supplemental tool for detecting a lethal traumatic brain injury? / M. Sieber, J. Dreßler, H. Franke [et al.] // J. Forensic. Leg. Med. – 2018. – Vol. 55. – P. 65-73.
145. Post-operative cognitive decline (POCD) after gynaecologic surgery: current opinions and future applications / C. Zarbo, M. Brivio, A. Brugnera [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 297, № 3. – P. 551-554.
146. Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty – But potentially related to opioid use / H.N. Awada, I.E. Luna, H. Kehlet [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2019. – Vol. 57. – P. 80-86.
147. Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients / K. Järvelä, H. Porkkala, S. Karlsson [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 1597-1602.
148. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment / J. Sprung, R.O. Roberts, T.N. Weingarten [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2017. – Vol. 119. – P. 316-323.
149. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 18-30.
150. 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.] // Brit. J. Anaesthesia. – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 595-604.
151. Propofol directly increases tau phosphorylation / R.A. Whittington, L. Virág, F. Marcouiller [et al.] // PLOS One. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. e16648.
152. 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, № 3. – P. 129-137.
153. Publication trends and hot spots in postoperative cognitive dysfunction research: A 20-year bibliometric analysis / S. Chen, Y. Zhang, W. Dai [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2020. – Vol. 67. – P. 110012.

154. Reduced Neuron-Specific Enolase Levels in Chronic Severe Traumatic Brain Injury / S. Bagnato, M. Andriolo, C. Boccagni [et al.] // J. Neurotrauma. – 2020. – Vol. 37, № 2. – P. 423-427.
155. Relevance of urinary S100B protein levels as a short-term prognostic biomarker in asphyxiated infants treated with hypothermia / A. Alshweki, A. Pérez-Muñuzuri, O. López-Suárez [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 44. – P. e8453.
156. Rengel, K.F. Special Considerations for the Aging Brain and Perioperative Neurocognitive Dysfunction / K.F. Rengel, P.P. Pandharipande, C.G. Hughes // Anesthesiol Clin. – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 521-536.
157. Risk assessment and risk stratification for perioperative complications and mitigation: Where should the focus be? How are we doing? / I. Adeleke, C. Chae, O. Okocha, B. Sweitzer // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 517-529.
158. Risk Factors for postoperative delirium / F. Lanni, S. Lolli, A. Borozdina [et al.] // J. Anesth. – 2013. – Vol. 30. – P. 9-10.
159. Rundshagen, I. Postoperative Cognitive Dysfunction / I. Rundshagen // Deutsches Ärzteblatt International. – 2014. – Vol. 111, № 8. – P. 119-125.
160. Salii, I. Postoperative cognitive dysfunction / I. Salii, M. Salii // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2021. – Vol. 65. – P. 47-41.
161. Shi, Y. Epidemiology of general anesthesia prior to age 3 in a population-based birth cohort / Y. Shi, D. Hu, E.L. Rodgers // Paediatr. Anaesth. – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 513-519.
162. Simvastatin ameliorates cognitive impairments via inhibition of oxidative stress induced apoptosis of hippocampal cells through the ERK/AKT signaling pathway in a rat model of senile dementia / W. Liu, Y. Zhao, X. Zhang, J. Ji // Molecular Medicine Reports. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 1885-1892.
163. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment / A. Alam, Z. Hana, Z. Jin [et al.] // E. BioMedicine. – 2018. – Vol. 37. – P. 547-556.

164. The assessment of postoperative cognitive function / L.S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2001. – Vol. 45, № 3. – P. 275-289.
165. The association between delirium and cognitive change after cardiac surgery / A.C. Sauer, D.S. Veldhuijzen, T.H. Ottens [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 119. – P. 308-315.
166. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels / Z. Xie, Y. Dong, U. Maeda [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 5. – P. 988-994.
167. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels / Y. Dong, G. Zhang, B. Zhang [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 5. – P. 620-631.
168. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Feng, J. Hu, F. Hua [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 193.
169. 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 [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2021. – Vol. 45. – P. 55-59.
170. The current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution / M.K. Muffly, T.M. Muffly, R. Weterings [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 123, № 1. – P. 179-185.
171. The Frontal Assessment Battery (FAB) and its sub-scales: validation and updated normative data in an Italian population sample / E.N. Aiello, A. Esposito, C. Gramegna [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2022. – Vol. 43, № 2. – P. 979-984.
172. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis / A. Lasek-Bal, H. Jedrzejowska-Szypulka, S. Student [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmac.* – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 209-217.
173. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychometric insights into adaptive testing from healthy individuals in Northern Italy /

- E.N. Aiello, C. Gramegna, A. Esposito [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 375-382.
174. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis / H.M. Chung-Esaki, G. Mui, M. Mlynash [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2018. – Vol. 57. – P. 99-104.
  175. The occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) – Systematic Review / K. Czyż-Szypenbejl, W. Mędrzycka-Dąbrowska, K. Kwiecień-Jaguś [et al.] // *Psychiatr. Pol.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 145-160.
  176. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression / V. Habibi, M.R. Habibi, A. Habibi [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 29, № 10. – P. 1211-1219.
  177. Toomasian, C.J. The effect of air exposure on leucocyte and cytokine activation in an in-vitro model of cardiotomy suction / C.J. Toomasian, S.R. Aiello, B.L. Drumright // *Perfusion.* – 2018. – Vol. 33. – P. 538-545.
  178. Transfusion Use and Hemoglobin Levels by Blood Conservation Method Post Cardiopulmonary Bypass / E.D. McNair, W.P. McKay, P.K. Mondal [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 110, № 5. – P. 1520-1526.
  179. Vizcaychipi, M.P. Post-operative cognitive dysfunction: pre-operative risk assessment and peri-operative risk minimization: a pragmatic review of the literature / M.P. Vizcaychipi // *J. Intens. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 13.
  180. Volatile and Intravenous Anesthetics for Brain Protection in Cardiac Surgery: Does the Choice of Anesthesia Matter? / V.V. Lomivorotov, G. Moroz, M. Abubakirov [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 567-576.
  181. Wang, Y. Evaluation of systemic inflammatory response syndrome-negative sepsis from a Chinese regional pediatric network / Y. Wang, X. Lin, H. Yue // *BMC Pediatric.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 11.

182. Whitlock, R.P. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / R.P. Whitlock, P.J. Devereaux // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 1243-1253.
183. Yang, J.J. Neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction: what do we know? / J.J. Yang, Zh. Zuo // *J. Anesth. Perioper. Med.* – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 53-56.
184. Zaigham, M. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns / M. Zaigham, F. Lundberg, P. Olofsson // *Early Hum. Dev.* – 2017. – Vol. 112. – P. 48-53.
185. Zugni, N. Noninvasive neuromonitoring in the operating room and its role in the prevention of delirium / N. Zugni, L. Guadrini, F. Rasulo // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2021. – Vol. 35, № 2. – P. 191-206.