

На правах рукописи



Рахмонов Абдухамит Абдуазизович

**Коррекция когнитивных нарушений в малоинвазивной хирургии при
анестезии севофлураном**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат:
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Шмелев Вадим Валентинович**

Официальные оппоненты:

Мазурок Вадим Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедра анестезиологии и реаниматологии с клиникой института медицинского образования, заведующий.

Федерякин Денис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра хирургии и анестезиологии-реаниматологии, заведующий.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «17» апреля 2023 г. в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций 21.2.062.01 на соискание ученой степени кандидата наук при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «_____» 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшенисов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

После предложенного L.S. Rasmussen в 2001 г. определения послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) проведение первых крупных мультицентровых исследований ISPOCD 1 (1998) и ISPOCD 2 (2000) подтвердило остроту этой проблемы для клинической практики, в том числе для практикующих анестезиологов-реаниматологов.

Изученные вопросы эпидемиологии и факторов риска позволили сформулировать современные дефиниции, а результаты последних исследований показали, что расстройства высших психических функций (ВПФ) могут осложнить течение любого послеоперационного периода даже после проведения малоинвазивных, в том числе лапароскопических хирургических операций, и непродолжительной общей анестезии (Awada H.N. et al., 2019, Shi Y. et al., 2018). В ряде последних работ было показано, что ранняя ПОКД является одним из главных предикторов стойкой когнитивной дисфункции, сопровождающейся ухудшением качества жизни (Avidan M.S., 2016, Detweiler M.B. et al., 2018, Wiberg S., 2022).

Своевременная диагностика когнитивных расстройств 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 (Gao Y. et al., 2021, Ding L., 2021, Aiello E.N. et al., 2022, Carson N.A., 2018).

До настоящего времени малоизученными являются вопросы патогенеза развития расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операцией. Если до недавнего времени преобладала теория о нейротоксичности препаратов для общей анестезии, то с современных позиций данная проблема рассматривается в более широком аспекте причин, её вызывающих (Агеева Ю.Г., 2020, Feinkohl I., 2021). 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, возможных тяжёлых реперфузионных повреждения головного мозга, актуальных для инвазивной кардиохирургии с использованием искусственного кровообращения, дисбаланса нейромедиаторов с нарушением нейротрансмиттерных взаимодействий (Ge X. et al., 2021, Грицук С.Ф., 2018, Wiberg S. et al., 2022).

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 (Акименко Т.И. и соавт., 2018, Shi Y., 2018). Но в отношении выбора тотальной внутривенной или современной ингаляционной анестезии по данным последних исследований результаты до сих пор противоречивы (Miller D. et al., 2021, Zhang Y. et al., 2018, Hou R. et al., 2021, Li M. et al., 2020, Pang Q.Y. et al., 2021).

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 (Оvezov A.M., 2021, Bocska T. et al., 2020, Zorrilla-Vaca A. et al., 2021).

Результаты специфической профилактики путём медикаментозной коррекции ранней ПОКД в настоящее время достаточно разнородны и противоречивы. Есть ряд убедительных исследований в отношении эффективности высокоселективного агониста α_2 -адренорецепторов дексмедетомидина, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, лидокаина в кардиохирургии (Li L.Q. et al., 2021, Cho E.A. et al., 2020, Bi X. et al., 2021).

Учитывая мультифакторный генез ПОКД, участие в ее развитии таких механизмов, как нейровоспаление с возможным развитием апоптоза, дисбаланса нейромедиаторов, представляется обоснованным также использование нейропротекторов с выраженной нейропластичностью. В нашей стране накоплен определённый клинический опыт применения холинергических предшественников (цитиколин, глиатиалин) и метаболотропного церебропротектора цитофлавина (Ивонина Н.А., 2021). Дальнейшие исследования в этом направлении продолжаются.

Таким образом, большое количество нерешённых проблем, актуальность проблемы нейрокогнитивной дисфункции обусловливают 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 развивающихся нарушений.

Степень научной разработанности темы исследования

В отечественной литературе вопросам этиопатогенеза, диагностики, профилактики и лечения ПОКД посвящены исследования В. М. Женило (2018), Н. А. Шнайдер (2005), 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. Полушкина и соавт. (2019), Ю. С. Александрович (2019) анализировал осведомлённость и востребованность темы в среде практикующих анестезиологов-реаниматологов. Детальному изучению ПОКД во взрослом и педиатрической практике посвящены исследования А. М. Оvezова (2017). 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.

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.

Всё вышеизложенное определяет необходимость выполнения данной исследовательской работы.

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

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.

Теоретическая и практическая значимость

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.

Методология и методы исследования

Исследование построено на теоретических основах, описанных в исследовательских статьях и клинических случаях отечественных и зарубежных авторов. Были изучены основы этиопатогенеза расстройств ВПФ послеоперационного периода, теоретические и практические аспекты неспецифической и возможности медикаментозной специфической коррекции ранней ПОКД.

Для решения задач, поставленных в исследовании, участвующие больные были подвергнуты нейropsихологическому тестированию, им

проводены клинические, иммуноферментные лабораторные методы исследования в периоперационном периоде. Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

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 профилактиковало развитие ПОКД, устранило 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 Целлекса.

Степень достоверности и аprobация результатов

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов (90 пациентов), большим объемом проведённых клинических и лабораторных исследований, а также непосредственным участием соискателя в анализе и интерпретации полученных результатов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23.0.

Материалы диссертации доложены на ХХII Городской научно-практической конференции «Молодежь – Барнаул» (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 конкурса-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-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2021» (Санкт-Петербург, 2021).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования внедрены в практику работы 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.

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.

Обзор и структура диссертации

Работа изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация содержит 28 таблиц и 14 рисунков. Библиографический указатель включает 185 источников, из них 122 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание диссертации и автореферата проводились лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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, поступивших в нашу клинику для оперативного лечения в период с 2017 по 2020 г.г., всем больным была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия. В качестве метода обезболивания применялась общая ингаляционная анестезия севофлураном. Все оперативные вмешательства были выполнены в плановом порядке одними и теми же бригадами хирургов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ (протокол № 2 от 26 февраля 2020 г.).

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

Общая характеристика исследуемой когорты 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 ≥ 55 лет;
- уровень образования: среднее профессиональное, незаконченное высшее, высшее;
- проведена лапароскопическая холецистэктомии по поводу хронического калькулёзного холецистита;
- длительность операции ≤ 90 мин;
- анестезиологическое пособие: ингаляционная анестезия (севофлуран);
- анестезиологический риск по ASA 1-2;
- согласие пациента на сбор персональных медицинских данных.

Критерии исключения:

- непереносимость препарата цитофлавин или целлекс;
- длительность операции более 90 минут;
- эпизоды гипоксемии и/или гипогликемии и/или гемодинамической нестабильности в интраоперационном периоде и раннем послеоперационном периоде;
- осложнения анестезиологического пособия или хирургического лечения;
- обострение сопутствующего заболевания;
- развитие острого заболевания;
- любая другая причина, которая по мнению лечащего врача или врача-исследователя, препятствует 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. 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. 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 калькулезным

холециститом перед оперативным лечением, их динамику в процессе хирургического вмешательства и общей анестезии, оценить эффективность проводимой медикаментозной терапии.

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

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

Характеристика больных по полу и возрасту, сопутствующим заболеваниям, объёму и продолжительности оперативного лечения, виду анестезии и клиническому течению послеоперационного периода была сопоставима.

Всем пациентам проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севофлураном («Севоран», «Abbott Laboratories Ltd», Великобритания) до достижения уровня 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация), обеспечивающего необходимый уровень седации, а для потенцирования анальгетического эффекта применялось болясное введение фентанила 1-1,5 мкг/кг/ч. С целью миоплегии был применен атракурия безилат («Тракриум») 0,3-0,6 мг/кг. Все группы оперированных пациентов были сопоставимы по потребности в анестетике, наркотических аналгетиках и миорелаксантах.

ИВЛ проводилось аппаратом Draeger Fabius Tiro по полузакрытому контуру в режиме SIMV в условиях нормовентиляции с параметрами: FiO₂ = 0,25–0,4; Vt = 6–8 мл/кг; Pi = 10–15 см. вод ст; PEEP = 5–8 см.вод.ст; Ti : Te = 1:2. Контроль уровня CO₂ в выдыхаемом воздухе.

Методология исследования

Маркёры повреждения головного мозга

С целью установления наличия повреждения головного мозга проводилось измерение в сыворотке крови мозгоспецифических белков (МСБ): белка S-100, NSE. Забор крови для измерений проводился перед операцией и на 7-е сутки послеоперационного периода. После окончания набора биологического материала сыворотка была исследована в лаборатории КГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края". С помощью набора реагентов «S-100-ИФА-ХЕМА», «NSE-ИФА-ХЕМА» количественно определялись исследуемые показатели методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Маркёры воспаления

С целью установления наличия маркеров воспаления проводилось измерение в сыворотке крови уровней СРБ и IL-6. Забор крови для измерений проводился перед операцией и на 7-е сутки послеоперационного периода. Дальнейшие исследования проводились в лаборатории КГБУЗ "Диагностический центр" Алтайского края. Использовались наборы реагентов «СРБ-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ», «IL-6-ИФА-ВЕКТОР-БЕСТ» для количественного определения параметров в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Методики нейропсихологического тестирования

Для оценки общей тяжести когнитивных нарушений использовались суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (англ. MoCA), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB). НПТ проводилось до операции, на 7 сутки послеоперационного периода. Диагноз ПОКД подтверждался в случаях, если разница в показателях нейропсихологического тестирования составляла не менее $\pm 1,96$ SD от исходных значений по результатам не менее двух тестов из батареи, включающей 5-10 тестов.

Максимально возможное количество баллов по MoCA - 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). Результаты тестирования по шкале FAB могут варьироваться от 0 до 18; при этом оценка 18 баллов соответствует наиболее высоким когнитивным способностям.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программ Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведения оценки динамики мозгоспецифических белков в I группе пациентов (рисунок 1) наиболее выраженные изменения были зарегистрированы на II этапе исследования, когда активность 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.

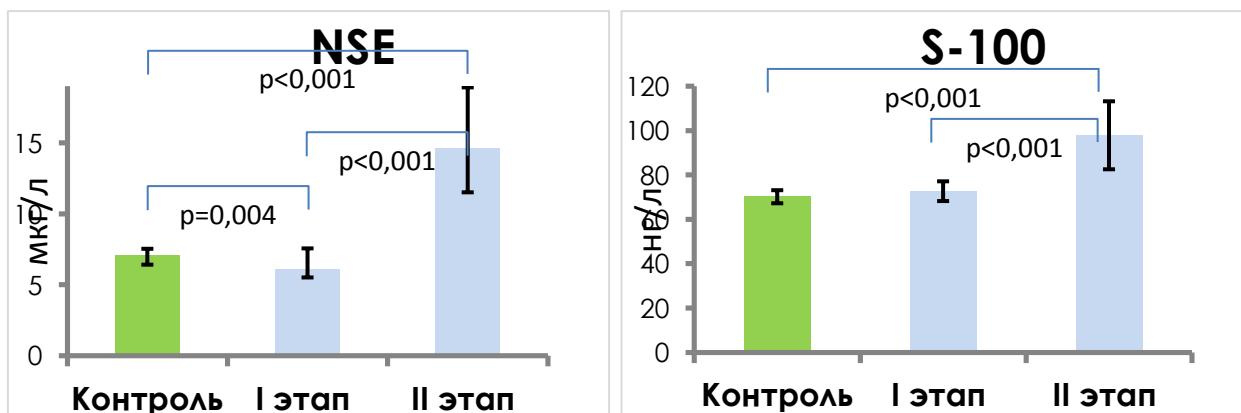


Рисунок 1 – Динамика уровня мозгоспецифических белков (МСБ) в I группе пациентов

Анализ динамики уровня маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования (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.

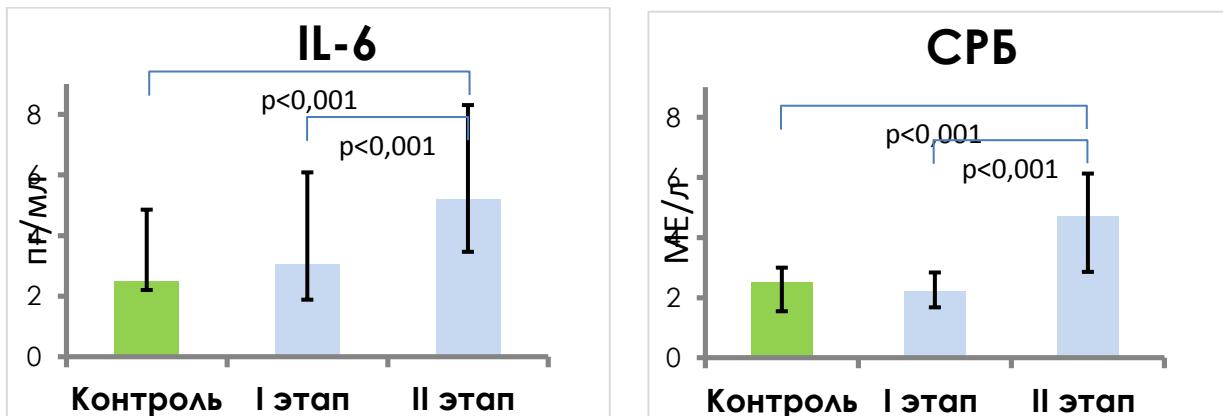


Рисунок 2 – Динамика уровня маркёров воспаления в I группе пациентов

Результаты НПТ на I-м этапе исследования в I группе больных (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 ($p=0,020$)).

На II-м этапе исследования оценка по шкале MoCA на 3,35 балла ($p<0,001$) была ниже контрольных показателей 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 (рисунок 3). Результаты НПТ на заключительном этапе соответствовали уровню умеренных когнитивных расстройств.

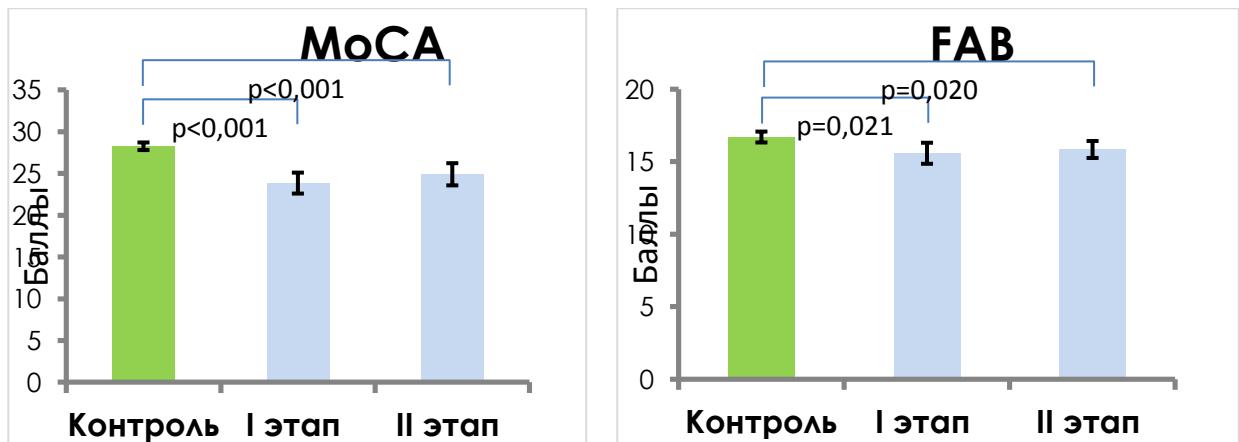


Рисунок 3 – Динамика изменений MoCA и FAB в I группе больных

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

Он выявил наличие статистически значимой зависимости между исходным уровнем NSE и оценкой по шкале FAB ($r=0,374$, $p<0,05$) на II этапе исследования. Аналогичная взаимосвязь обнаружена между динамикой уровня NSE на II этапе и исходным уровнем по шкале FAB ($r=0,425$, $p<0,05$). Была выявлена зависимость динамики изменений СРБ от оценок по шкалам MoCA ($r=0,475$, $p<0,01$) и FAB ($r=0,414$, $p<0,05$) и между уровнем IL-6 и состоянием ВПФ по MoCA ($r=0,386$, $p<0,05$) и FAB ($r=0,412$, $p<0,05$) на последнем этапе.

Корреляционный анализ в контрольной группе пациентов, которым анестезия и операция не проводились, не выявил зависимости между изучаемыми показателями, что подтверждает предположение о взаимосвязи развития нейрокогнитивных нарушений с проведением общей анестезии и хирургического вмешательства.

Таким образом, в анализируемой группе больных было установлено развитие ранней ПОКД на уровне умеренных когнитивных расстройств, в её генезе показана роль мозгового повреждения и воспалительного ответа. Эти обстоятельства послужили основанием для поиска возможных путей её медикаментозной коррекции.

Во II группе больных с целью уменьшения мозгового повреждения и улучшения состояния ВПФ для медикаментозной коррекции применялся Цитофлавин.

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

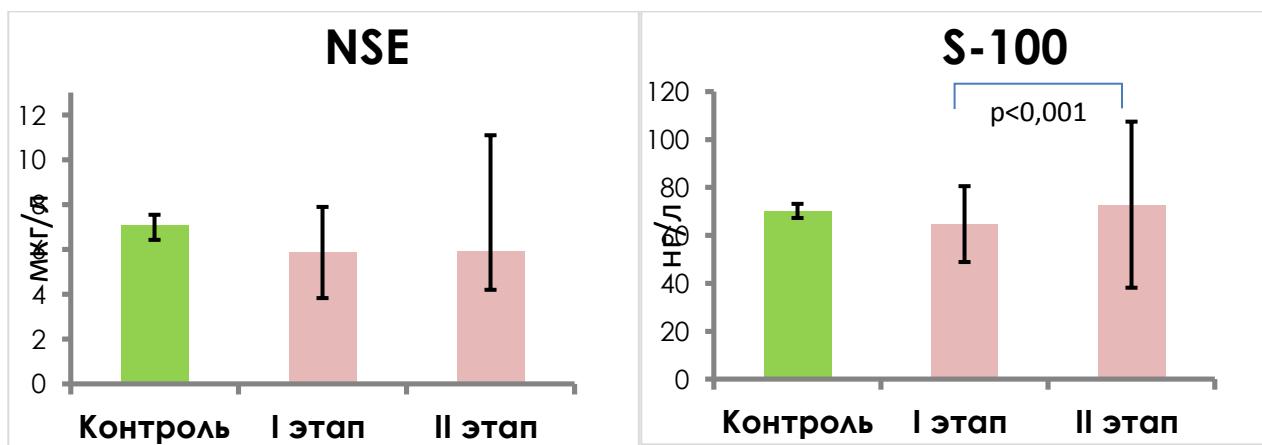


Рисунок 4 – Динамика уровня мозгоспецифических белков во II группе пациентов

Анализ изменений уровней маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования (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.

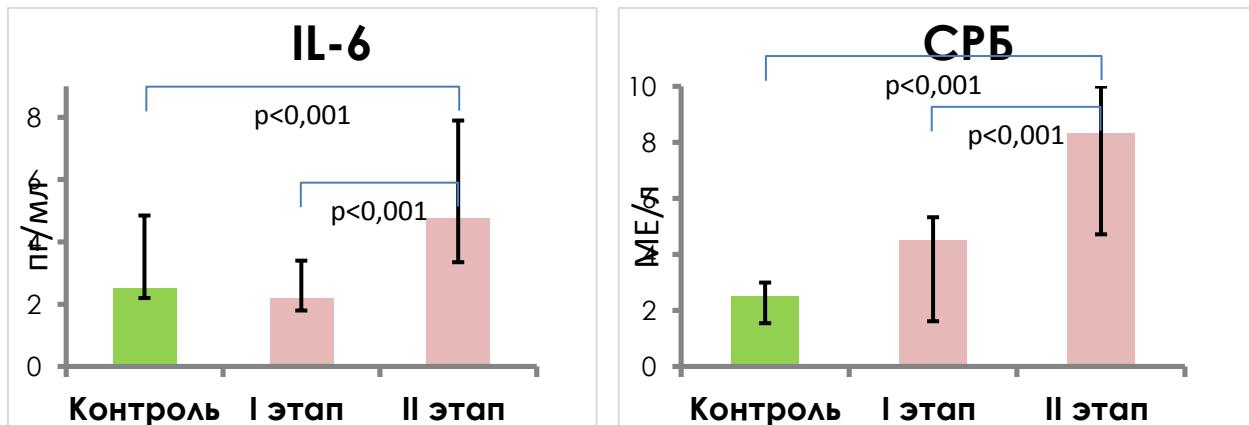


Рисунок 5 – Динамика уровня маркёров воспаления во II группе пациентов

Результаты исследования состояния ВПФ (рисунок 6) показали, что на I-м этапе исследования уровень MoCA на 3,81 балла ($p<0,001$) был ниже показателей контрольной группы. В результате применения Цитофлавина обнаружена положительная динамика всех изучаемых показателей. Это подтверждалось достоверным улучшением оценок по MoCA и FAB на 2,96 ($p<0,001$) и на 1,1 ($p<0,001$) балла соответственно по сравнению с исходным этапом исследования. На II этапе исследования оценка по шкале MoCA не отличалась от показателей контрольной группы, а по шкале FAB на 1,1 балла ($p=0,032$) стала выше контрольных значений.

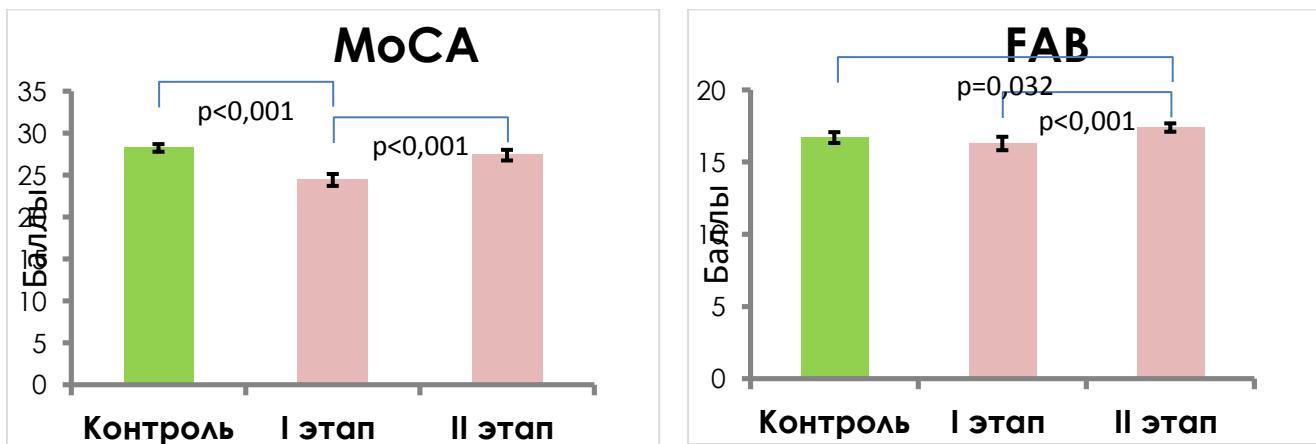


Рисунок 6 – Динамика изменений MoCA и FAB в II группе больных

В результате проведения корреляционного анализа зависимости между уровнем мозгоспецифических белков и состоянием высших психических функций выявлено не было. Была выявлена корреляция динамики изменений СРБ от оценок по шкалам MoCA ($r=0,365$, $p<0,05$) и FAB ($r=0,385$, $p<0,05$), а

также между уровнем IL-6 и состоянием ВПФ по FAB ($r=0,565$, $p<0,01$) на II этапе исследования.

Таким образом, в результате применения Цитофлавина отмечался меньший уровень белков мозгового повреждения, значительное улучшение состояния ВПФ, а повышение уровня СРБ могло быть обусловлено метаболической активностью препарата.

В III группе больных с целью уменьшения мозгового повреждения и улучшения состояния ВПФ в качестве медикаментозной терапии применялся Целлекс. Оценка уровня мозгоспецифических белков (МСБ) у этих пациентов на II этапе исследования (рисунок 7) 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.

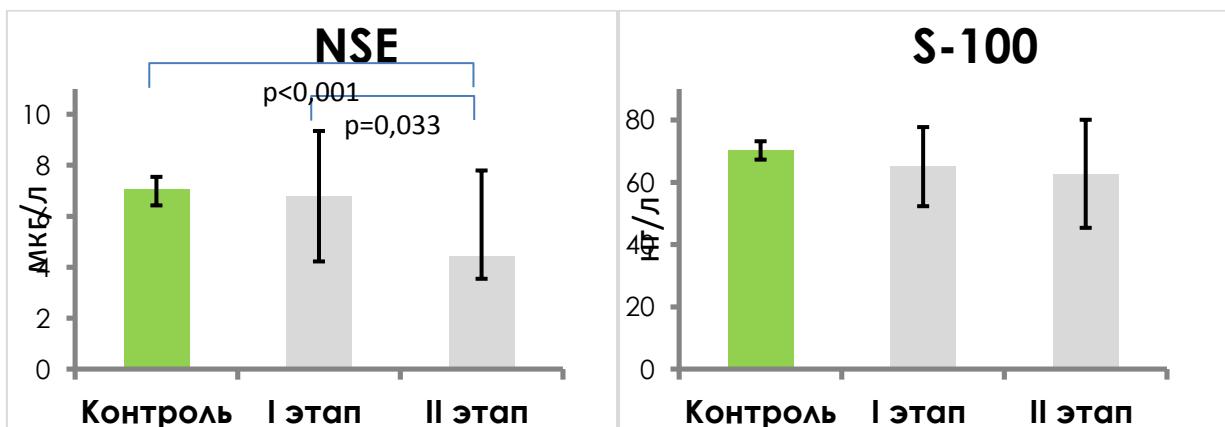


Рисунок 7 – Динамика изменений уровня NSE и S-100 в III группе пациентов

Анализ динамики маркёров воспаления показал, что на II этапе исследования 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.

Оценка состояния когнитивных функций на II этапе исследования (рисунок 8) выявила умеренную положительную динамику по MoCA тесту, оценка которого на 1,5 балла ($p=0,045$) превысила дооперационный уровень. Необходимо отметить, что результаты НПТ на II этапе исследования не отличались от показателей контрольной группы.

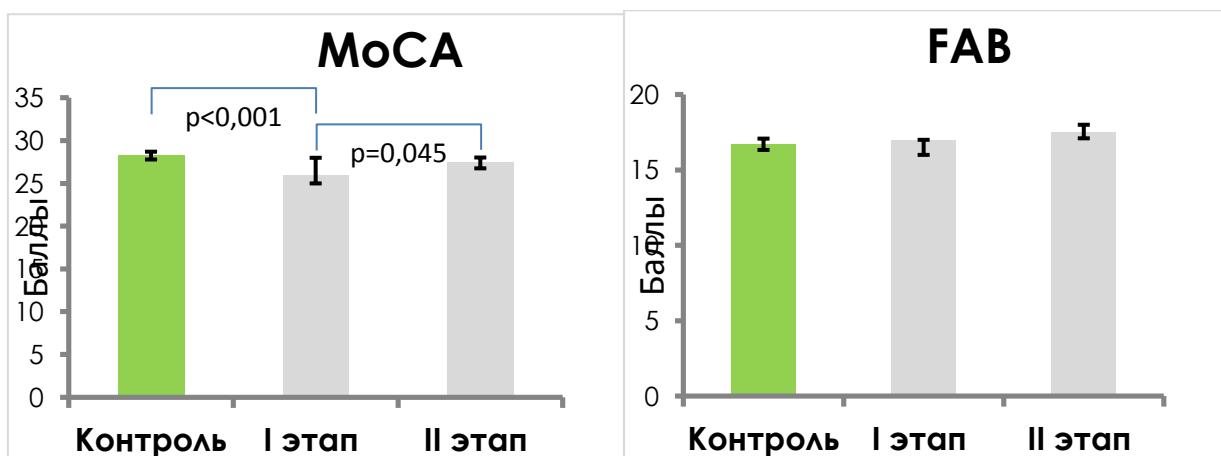


Рисунок 8 – Результаты нейропсихологического тестирования в III группе пациентов

Проведение корреляционного анализа 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 ($r=0,388$, $p<0,05$). Взаимосвязь между уровнем маркеров воспаления и состоянием высших психических функций была слабая.

Таким образом, 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.

Таблица 1 – 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)	<0,001
	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)	0,033
		$p_1=0,845$ $p_2=0,861$ $p_3=0,949$	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3=0,041$	–
S-100, нг/л	I группа	72,75 (64,65-76,85)	97,95 (82,25-112,93)	<0,001
	II группа	64,75 (48,63; 80,58)	72,85(51,50; 107,50)	<0,001
	III группа	65,05 (44,10-77,75)	62,75 (48,38-80,10)	0,088
		$p_1=0,174$ $p_2=0,083$ $p_3=0,921$	$p_1=0,009$ $p_2<0,001$ $p_3=0,044$	–

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.

С целью определения закономерностей динамики изучаемых показателей была проведена их сравнительная характеристика между группами. На I этапе исследования статистических значимых различий между изучаемыми показателями не было. Оценка динамики уровня маркёров мозгового повреждения между группами (таблица 1) выявила изменения показателей на II этапе исследования, когда 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.

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.

Сравнение уровня маркёров воспаления показало, что на последнем этапе исследования уровень СРБ во II группе на 3,62 МЕ/л ($p<0,001$) и на 1,75 МЕ/л в III группе ($p=0,008$) был больше по сравнению с I группой больных. Статистически значимых различий уровня маркёров воспаления между II и III группами пациентов зарегистрировано не было. Такая же тенденция прослеживалась и в отношении IL-6.

Сравнение показателей НПТ выявило положительную динамику в состоянии высших психических функций во II и III группах пациентов по сравнению с I (таблица 2). 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 различий выявлено не было.

Таблица 2 – 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)	<0,001
	III группа	26,0 (25,0; 28,0)	27,5 (26,76; 28,03)	0,045
		p₁=0,669 p ₂ =0,054 p ₃ =0,051	p₁=0,004 p₂=0,043 p ₃ =0,726	–

Продолжение таблицы 2				
	Тесты в группах	I этап	II этап	p между этапами
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)	<0,001
	III группа	17,00 (16,00-17,00)	17,5 (17,10; 18,0)	0,685
		p₁=0,211 p₂=0,247 p ₃ =0,397	p₁<0,001 p₂=0,045 p ₃ =0,921	—

Примечание: обозначения те же, что и в таблице 1.

Таким образом, в результате проводимого оперативного лечения во всех группах наблюдалось усиление воспалительного ответа. Применение обоих вариантов медикаментозной терапии сопровождалось снижением уровня МСБ, более выраженным в III группе больных, сопровождалось улучшением состояния ВПФ.

ВЫВОДЫ:

1. Видеолапароскопическая холецистэктомия в условиях ингаляционной анестезии севофлураном осложнялась развитием ранней ПОКД на уровне умеренных когнитивных расстройств. Сопровождалась 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.

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, когорттированных 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, состояния ВПФ и определение дальнейшей тактики должно проводиться на основании данных заключительного НПТ, предусматривающего возможность продолжения медикаментозной и нейропсихологической реабилитации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является дальнейшее изучение когнитивной дисфункции у больных более высокого операционно-анестезиологического риска с наличием факторов риска развития ПОКД при длительных оперативных вмешательствах с использованием различных методов анестезии и поиск новых путей медикаментозной профилактики и лечения ПОКД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рахмонов, А.А. Динамика состояния высших психических функций при проведении общей анестезии видеолапароскопической холецистэктомии / А.А. Рахмонов // Scientist (Russia). - 2020. - № 4(14). - С. 4.
2. Неймарк, М.И. Нарушения высших психических функций и их коррекция у больных, перенесших видеолапароскопическую холецистэктомию в условиях ингаляционной анестезии севофлураном / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, А.А. Рахмонов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2020. - № 8. - С. 69-74. (Scopus).
3. Неймарк, М.И. Генез нарушений высших психических функций при видеолапароскопической холецистэктомии в условиях ингаляционной анестезии севофлураном / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, Е.А. Назарчук, А.А. Рахмонов // Анестезиология и реаниматология – 2021. - № 3. – С. 77-83. (ВАК).
4. Неймарк, М.И. Коррекция когнитивной дисфункции после видеолапароскопической холецистэктомии в условиях ингаляционной

анестезии севофлураном / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, Е.А. Назарчук, **А.А. Рахмонов** // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова** – 2022. - №5. – С. 52-58. (Scopus).

5. Неймарк, М.И. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, З.А. Титова, А.А. Рахмонов // Бюллетень медицинской науки – 2022. - № 2 (26). – С. 93-101.

6. Неймарк, М.И. Медикаментозная терапия когнитивной дисфункции в малоинвазивной хирургии при анестезии севофлураном / М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, Е.А. Назарчук, **А.А. Рахмонов** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии** – 2022. - № 19(5). – С. 49-54. (ВАК)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПФ – высшие психические функции

НПТ – нейропсихологическое тестирование

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МСБ – мозгоспецифические белки

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СРБ – С-реактивный белок

BIS – биспектральный индекс

МОСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NSE – нейронспецифическая енолаза

IL-6 – интерлейкин 6

FAB – батарея тестов оценки лобной дисфункции

S-100 – белок (протеин) S-100