

*Е.М. Кострова*

# **ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В УСЛОВИЯХ НИЗКОПОТОКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ ИЗОФЛЮРАНОМ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г.Минск*

---

*Изучалась эффективность препарата цитофлавин, применявшегося для профилактики когнитивных расстройств при лапароскопической холецистэктомии. Обследовали 90 пациентов, 40 пациентов получали цитофлавин в течение 7 дней. Когнитивные функции у пациентов оценивали по краткой шкале психического статуса (MMSE), батарее лобной дисфункции (FAB), тесту рисования часов. Цитофлавин снижает выраженность когнитивных расстройств. Назначение до и в раннем послеоперационном периоде цитофлавина приводит к повышению показателей психических функций в ближайшем послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** *лапароскопическая холецистэктомия, общая анестезия, когнитивные функции, послеоперационное когнитивное расстройство, профилактика когнитивных расстройств, цитофлавин.*

***Е.М. Kostrova***

## **PREVENTION OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY UNDER ANESTHESIA NIZKOPOTOKOVOY IZOFLYURANOM**

*We studied the efficacy citoflavin used for prevention of cognitive disorders in laparoscopic cholecystectomy. We examined 90 patients, 40 patients received tsitoflavin within 7 days. Cognitive function in patients was assessed by a brief mental status scale (MMSE), frontal dysfunction Battery (FAB), clock drawing test.*

*Citoflavin reduces the severity of cognitive impairment prior to appointment and in the early postoperative period citoflavina leads to higher rates of mental functions in the immediate postoperative period.*

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, general anesthesia, cognitive function, postoperative cognitive disorder, prevention of cognitive disorders, citoflavin.

Одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии, являются когнитивные расстройства, возникающие у пациентов, перенесших операцию под общей анестезией. Эти расстройства, начиная с малозаметных нарушений сна, внезапных приступов беспокойства, и заканчивая стойкими нарушениями памяти, восприятия, беспричинных приступов тревоги и страха, заставляют искать объяснения и способы профилактики указанных явлений. Развитие когнитивного дефицита на фоне общей анестезии связывают с повреждениями отделов мозга, отвечающих за функцию памяти, исходя из того, что при послеоперационной когнитивной дисфункции в первую очередь появляются нарушения краткосрочной памяти и устойчивости внимания.

Послеоперационное когнитивное расстройство (ПОКР) — когнитивное расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде. Эти явления развиваются у 6,8%-19,2% пациентов и могут проявляться в течение 10-90 дней, после перенесенной общей анестезии [7]. Эти явления развиваются у 6,8%-19,2% пациентов и могут проявляться в течение 10-90 дней, после перенесенной общей анестезии [4]. Причинами таких нарушений могут быть: изменение перфузии мозга и внутричерепного давления под влиянием препаратов общей анестезии [2], гипокания, остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их биodeградации, нарушения реологических свойств крови. Факторами риска развития когнитивных расстройств считаются возраст пациентов, наличие у них сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, наследственная предрасположенность, вид и продолжительность общей анестезии [3, 4].

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность препарата цитофлавин по профилактике нарушений когнитивных функций (КФ) у пациентов при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) проведенной в условиях низкотоковой анестезии изофлюраном.

#### **Материал и методы**

нами было обследовано 90 пациентов с неотягощенным неврологическим и психосоматическим анамнезом, которым выполнена плановая ЛХЭ в условиях низкотоковой анестезии с применением ингаляционного анестетика изофлюрана.

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от проводимой профилактики: в 1-ю группу вошло 50 пациентов, которым церебропротекторная терапия не проводилась, во 2-ю группу – 40 пациентов, получавших церебропротекторную терапию цитофлавином по следующей схеме: внутривенно капельно по 10 мл (предварительно препарат разводили в 200 мл 5% раствора глюкозы), за один день до операции, периоперационно и в последующие сутки после операции, затем по 0,25 г (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 4-х дней.

Исследование проводилось на 4-х этапах: за один день до операции, на 1-е, на 7-е сутки и через месяц после операции.

Для исследования когнитивных функций использовалась методика исследования психического состояния (Mini-Mental State Examination – MMSE) [6]. Расстройства высших корковых функций лобной доли выявлялось при помощи батареи лобной дисфункции Frontal Assessment Battery (FAB) [5]. Так же мы использовали «Тест рисования часов» [1], с помощью этой методики позволило выявить дефекты в познавательной сфере; проверяли ориентировку во времени и месте,

восприятие, концентрацию внимания, счет, память, речевые функции. Для анестезии использовались средства для наркоза в средне-терапевтических дозировках.

**Результаты и обсуждения:** на первом этапе исследования показатель КФ по методике MMSE у пациентов первой группы составил 25(24-27) балла, а во второй – 25(24-26,5) балла, однако достоверной разницы между группами получено не было ( $p=0,9$ ).

На втором и третьем этапах исследования между пациентами первой и второй групп отмечена достоверная разница полученных результатов. Сравнительную оценку показателя по данной методике проводили непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни (U). У пациентов первой группы этот показатель составил 22(20-24) на втором этапе и 23(23\_25) на третьем, что ниже на два балла по медиане чем у пациентов во второй группе – 24(23-25),  $p=0,00078$  и 25(24-25),  $p=0,000775$  соответственно.

На четвертом этапе исследования у пациентов первой группы этот показатель составил 25(24-27), что ниже чем у пациентов второй группы 26(25-27), однако достоверной разницы между этими группами не получено ( $p=0,15$ ) (рисунок 1).

Такая динамика результатов у пациентов первой группы достоверно значимо превышает их результаты на дооперационном этапе ( $p<0,001$ ). Таким образом, можно говорить о благотворном влиянии на психические процессы методики применения цитофлавина на до- и послеоперационном периоде, что позволяет сохранить уровень когнитивных функций (рисунок 2).

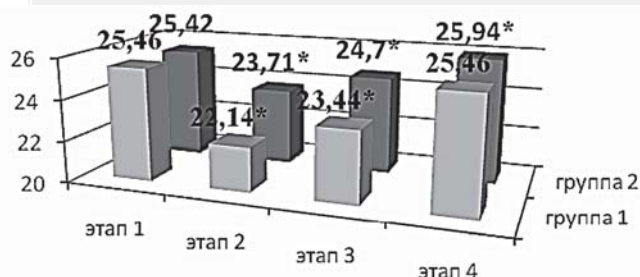
При сравнении показателей уровня когнитивных функций внутри групп использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (критерий Вилкоксона). На первом этапе исследования не была отмечена достоверная разница полученных результатов. При анализе данного показателя на последующих этапах исследования нами была выявлена достоверная разница. На втором этапе исследования ухудшение КФ наблюдалось у 39(78%) пациентов первой и 15(38,46%) второй группы, что имело достоверную разницу при оценке статистических данных ( $\chi^2=14,35$ ,  $p=0,0002$ ). Без изменений оставалось 10(20%) пациентов группы-1 и 24(61,5%)-группы-2 ( $\chi^2=16,01$ ,  $p=0,0021$ ). Улучшение наблюдалось у одного пациента первой группы, однако, это не имело никакой достоверной разницы при сравнении со второй группой ( $p=0,56$ ).

На третьем этапе исследования, т.е на 7-е сутки после операции ухудшение наблюдалось у 34(68%) пациентов первой группы и 10(25,6%) пациентов второй группы, что имело достоверную разницу при оценке данного показателя ( $\chi^2=16,44$ ,  $p=0,0001$ ). Без изменений оставалось 15(30%) пациентов первой группы и 26(65%)-второй группы ( $\chi^2=10,98$ ,  $p=0,0009$ ). Улучшение наблюдалось у одного пациента первой и у четырех второй группы, однако, это не имело никакой достоверной разницы при сравнении данного показателя ( $p=0,118$ ).

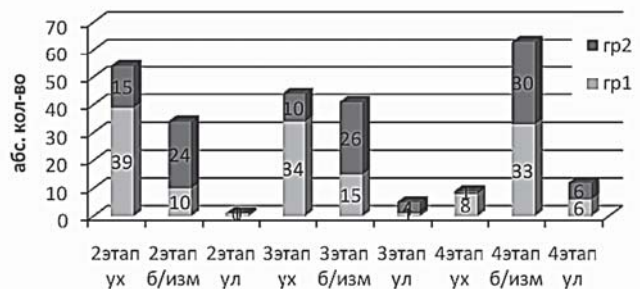
Спустя один месяц после операции ухудшение наблюдалось у 8(17,02%) пациентов первой группы и у одного – второй ( $p=0,035$ ). Без изменений оставалось 33(70,2%) и 30(81,08%) пациентов первой и второй групп соответственно ( $\chi^2=1,3$ ,  $p=0,25$ ). Улучшение наблюдалось у шести пациентов исследуемых групп и не имело никакой достоверной разницы при сравнении данного показателя ( $\chi^2=0,2$ ,

p=0,65).

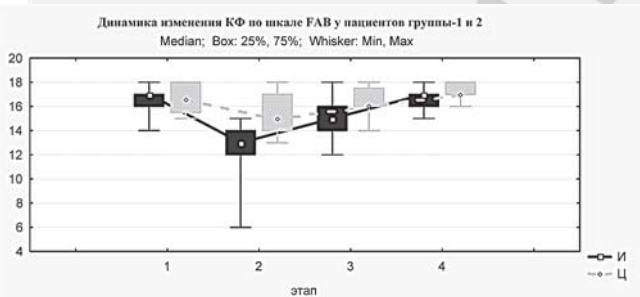
На первом этапе у пациентов первой группы показатель составлял 25(24-27) балла. Наблюдалась достоверная разница (снижение показателя когнитивных функций по сравнению со вторым и третьим этапами исследования) (N=50, p<0,0001). На втором этапе этот показатель снизился на 3 балла и составил 22(20-24) балла (p=0,00078), на третьем этапе – составил 23(23-25) балла при этом отмечалась достоверная разница (p=0,00061). На четвертом этапе – через месяц после операции – показатели высших психических функций в сравнении с результатами первого этапа вернулись к прежним показателям и составили 25(24-27)



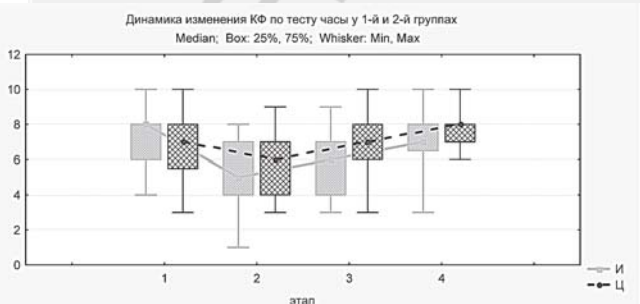
**Рисунок 1-**Показатели когнитивных функций у пациентов группы-1 и 2 по методике MMSE на всех этапах исследования



**Рисунок 2-**Динамика изменения КФ по тесту MMSE у пациентов 1-й и 2-й групп



**Рисунок 4.3 –** Динамика изменения КФ по шкале FAB у пациентов группы-1 и 2



**Рисунок 3 –** Динамика изменения КФ по тесту Часы у пациентов группы 1 и 2

(p=0,14).

У пациентов второй группы наблюдается также достоверная разница (снижение показателя когнитивных функций по сравнению со вторым и третьим этапами исследования) (N=40, p<0,05). На первом этапе исследования он составил 25(24-26,5), на втором – 24(23-25), на третьем этапе – 25(24-25,5) балла соответственно. На четвертом этапе – через месяц после операции – данный показатель высших психических функций в сравнении с результатами первого этапа вернулись к прежним показателям, сохранив тенденцию к улучшению 27(26-27).

Таким образом, у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости в условиях низкопоточковой анестезии, даже при условии ее адекватности как метода защиты организма от операционного стресса, отмечается снижение когнитивных функций. Назначение до и в раннем послеоперационном периоде цитофлавина по схеме введения приводит к повышению показателей психических функций в ближайшем послеоперационном периоде с их ростом через 2-3 недели после операции. Янтарная кислота входящая в состав цитофлавина, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях (Розенфельд А. Д., 1983), т. е. усиливает отдачу кислорода тканям, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты, тем самым, улучшая доставку кислорода к органам и тканям.

С помощью методики FAB позволило выявить расстройство высших корковых функций лобной доли.

Сравнительную оценку показателя по данной методике проводили непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни (U). На втором и третьем этапах исследования у пациентов группы-1 и группы-2 отмечена достоверная разница полученных результатов о чем свидетельствуют следующие данные: у пациентов первой группы этот показатель составил 13(12-14) на втором этапе и 15(14-16) на третьем, что немного ниже чем у пациентов во второй группе – 15(14-17), p<0,001 и 16(16-17,5), p<0,001 соответственно. На втором этапе исследования у 27(54%) пациентов первой группы наблюдалось ухудшение показателя КФ ниже 14 баллов, по сравнению со второй группой где только у 1(2,5%) пациента наблюдалось снижение этого

**Таблица 1 – Достоверность результатов при оценке достоверности результатов исследования у пациентов группы-1и группы-2 по критерию Вилкоксона в динамике**

	Сравнение этапов исследования					
	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Группа-1	<0,001	<0,001	0,98	<0,001	<0,001	<0,001
Группа-2	<0,001	0,036	0,024	<0,001	<0,001	<0,001

достоверные различия при p<0,05

**Таблица 2 – Оценка достоверности результатов исследования у пациентов группы-1и группы-2**

	Группа 1	Группа 2
FAB-1	17(16-17)	16,5(15,5-18)
FAB-2	13(12-14) *,**	15(14-17) *,**
FAB-3	15(14-16) *,**	16(16-16,5) *
FAB-4	17(16-17)	17(17-18)**
p	<0,001	<0,001

\*p<0,001 достоверная разница показателя КФ между группой-1 и 2

\*\*p<0,001 достоверная разница показателя КФ внутри группы по сравнению с первым этапом исследования

показателя до 13 баллов. У пациентов первой группы максимальный уровень составил 15 баллов, что имело существенную разницу с пациентами второй группы – 17-18 баллов имели 15(37,5%) пациентов (таблица 2). 17-18 баллов зарегистрировано у 15 пациентов второй группы, что не имело достоверной разницы с первым этапом исследования ( $c^2=0,5$ ,  $p=0,48$ ). На данном этапе была выявлена достоверная разница по следующим баллам: 12 ( $p=0,0009$ ) 11 пациентов первой группы имели снижение показателя КФ до данного уровня; 13 баллов ( $p=0,0017$ ) 13 – первой и 1 пациент второй; 16 баллов ( $p=0,035$ ) ни одного не было пациента на втором этапе в первой группе с баллом 16, когда как во второй группе этот показатель был у 4 пациентов и 17 баллов ( $p<0,001$ ) 11 пациентов второй группы имели данный показатель на втором этапе исследования. 17-18 баллов зарегистрировано у 15 пациентов второй группы, что не имело достоверной разницы с первым этапом исследования ( $c^2=0,5$ ,  $p=0,48$ ). У пациентов первой группы показателя 17-18 баллов не было ни у одного пациента ( $p=0,0001$  и  $p=0,035$  соответственно).

На третьем этапе наблюдалось более быстрое восстановление КФ у пациентов второй группы. Достоверная разница была выявлена по следующим баллам: 14 – 11 пациентов первой группы и 2 второй имели данный показатель ( $p=0,021$ ); По самому высшему баллу 18 – достоверной разницы получено не было ( $c^2=2,57$ ,  $p=0,109$ ). На четвертом этапе исследования оценку результатов осуществляли также непараметрическим методом. В первой группе этот показатель составил 17(16-17), и практически не отличался чем у пациентов второй группы 17(17-17), достоверной разницы между этими группами не получено ( $p=0,24$ ) (таблица 1). На третьем этапе наблюдалось более быстрое восстановление КФ у пациентов второй группы. Таким образом, анализ полученных нами данных показал высокую эффективность цитофлавина, как препарата, обладающего нейрорепротекторным действием, способного предотвратить нарушения когнитивных функций, возникающие у пациентов в послеоперационном периоде вследствие перенесенного оперативного вмешательства.

Для сравнения показателей КФ на разных этапах исследования использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридмену и конкордации по Кендаллу. Нами получено, что у пациентов первой группы  $\chi^2(N=48)=105,66$ ,  $**p<0,001$ , что свидетельствует о достоверной разнице на этапах исследования. У пациентов группы-2  $\chi^2(N=37)=48,12$ ,  $**p<0,001$ , что свидетельствует о достоверной разнице на этапах исследования.

Для сравнения показателей уровня КФ внутри групп использовались непараметрические критерии (критерий Вилкоксона). У пациентов первой группы на первом этапе исследования этот показатель составил 17(16-17) балла, на втором этапе наблюдалось достоверное снижение показателя до 13(12-14) балла ( $p<0,001$ ), на третьем этапе также отмечалась достоверная разница по сравнению с первым этапом исследования – 15(14-16). И только к четвертому этапу исследования показатель не отличался от первого этапа-17(16-17) ( $p=0,75$ ) (таблица 2).

У пациентов второй группы на первом этапе показатель КФ составлял 16,5(15,5-18) и по сравнению со вторым этапом исследования также была выявлена достоверная разница ( $p<0,001$ ), однако к третьему этапу произошло полное восстановление КФ по данной методике (таблица 2), что свидетельствует о положительном влиянии цитофлавина.

Для отражения зрительно-пространственных и регуляторных расстройств использовалась методика «Тест рисования часов».

На втором, третьем и четвертом этапах исследования у пациентов группы-1 и группы-2 отмечена достоверная раз-

ница. Сравнительную оценку показателя по данной методике проводили непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни (U). Нами получены данные о достоверной разнице между показателями групп сравнения: у пациентов первой группы этот показатель составил 5(4-7) на втором этапе и 6(4-7) на третьем, что немного ниже чем у пациентов во второй группе – 6(4-7),  $p=0,046$  и 8(7-8),  $p=0,018$  соответственно. На четвертом этапе исследования в группе-1 этот показатель составил 7(6,5-8), что меньше чем у пациентов группы-2 – 8(7-8), что выявило достоверную разницу в группах ( $p=0,02$ ).

Для сравнения показателей КФ по тесту часы на разных этапах исследования использовали ранговый дисперсионный анализ по Фридмену и конкордации по Кендаллу. Нами получено, что у пациентов первой группы  $\chi^2(N=48)=74,48$ ,  $**p<0,001$ , что свидетельствует о достоверной разнице на этапах исследования. У пациентов второй группы  $\chi^2(N=37)=41,32$ ,  $**p<0,001$ , что свидетельствует о достоверной разнице на этапах исследования (рисунок 3). С этой целью для сравнения показателей уровня когнитивных функций внутри групп использовались непараметрические критерии (критерий Вилкоксона) и параметрический критерий (T-test).

У пациентов первой группы среднее значение по тесту часы на первом этапе было 7,18 балла, на втором этапе исследования этот показатель снизился на 2,14 балла до 5,04 балла, что имело достоверную разницу ( $p<0,001$ ), на третьем этапе этот показатель был равен 5,86 балла, что также имело достоверную разницу по сравнению с первым этапом исследования. На четвертом этапе он был равен 6,95 балла и по-сравнению с первым этапом исследования достоверной разницы получено не было ( $p=0,125$ ), что свидетельствует о восстановлении уровня КФ только через месяц после оперативного вмешательства.

У пациентов второй группы этот показатель был равен 6,9 балла на первом этапе, на втором этапе он снизился до 5,87 балла балла ( $p<0,001$ ), на третьем и четвертом этапах он был равен 6,82 и 7,64 балла соответственно, достоверной разницы нами получено не было ( $p=0,54$ ;  $p=0,012$ ). Т.е восстановление показателя КФ произошло уже к седьмым суткам послеоперационного периода а к четвертому этапу наблюдалось даже улучшение данного показателя, что свидетельствует, что прием цитофлавина в пред-и послеоперационный период обеспечивает регрессирование симптоматики, быстрый и гладкий период пробуждения, сохранение и улучшение когнитивных функций.

На втором этапе исследования с использованием  $\chi^2$  было выявлена достоверная разница по следующим баллам: 6 – 4(8%) пациента первой и 10(25,64%) второй групп ( $p=0,024$ ). Балл 9 был только у пациентов второй группы – 1(2,56%), однако это не имело достоверной разницы с первой группой ( $p=0,43$ ).

На третьем этапе исследования также была отмечена достоверная разница по баллу 4: 1(2,5%) пациент второй и 11(22%) – первой группы были отмечены у пациентов исследуемых групп ( $p=0,0059$ ).

На четвертом этапе исследования также наблюдалась достоверная разница по баллу 5; 6 и 9. По баллу 5 – 7(14,58%) пациентов первой группы имели данный показатель, когда как у пациентов второй группы такого показателя не было ( $p=0,015$ ). Балл 9 был зарегистрирован у 6(16,22%) пациентов второй группы ( $p=0,0003$ ).

## Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об изменении КФ после проведения ЛХЭ в условиях ОА у исследуемых пациентов, даже при относительно низкой травматичности оперативного вмешательства и минимальной кровопотере.

2. Назначение до и в раннем послеоперационном периоде цитофлавина по схеме введения приводит к повышению показателей психических функций в ближайшем послеоперационном периоде с их ростом через 2-3 недели после операции.

### Литература

1. Блейхер, В.М., Крук, И.В., Боков, С.Н. // Клиническая патопсихология. М., 2002г. 512. с. 57 – 69.
2. Давыдова, Н.С. Возможные критерии прогноза нарушения мозгового кровообращения при анестезии // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 5. С. 232 – 234.
3. Шнайдер, Н.А., Салмина, А.Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной

дисфункции // Неврологический журнал: научно-практический журнал, 2007. Т. 12. № 2. С. 41 – 47.

4. Шнайдер, Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция // Неврологический журнал: научно-практический журнал. М.: 2005. Т. 10. № 4. С. 37 – 43.

5. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. // A frontal assessment battery at bedside// Neurology. 2000. Vol. 55. P. 1621 – 1626.

6. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. Mini – mental state: a practical guide to grading the mental state of patients for the clinician / J. Psychiatr. Res. 1975. Vol. 12. P. 189 – 198.

7. Rasmussen, L.S., Jonson, T., Kuipers, H.M. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients // Acta Anesth. Scand. 2003. Vol. 47, № 9. P. 1188 – 1194.

Поступила 18.11.2011 г.