

УДК 616-089.5-031.81:616.13-004.6

## ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПО ПОВОДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Шмелев В.В., Неймарк М.И., Рахмонов А.А.

*Обследовано 278 пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях по поводу атеросклеротического стенозирующего поражения с применением различных видов анестезии. В динамике проведено нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, батареи лобной дисфункции и теста рисования часов. Показано, что наименьший когнитивный дефицит у пациентов как с симптомным, так и с асимптомным стенозами вызывает регионарная анестезия в сочетании с облегченной общей анестезией. У больных с асимптомными стенозами ингаляционная анестезия севофлюраном сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами по сравнению с тотальной внутривенной анестезией пропофолом. Медикаментозная профилактика когнитивных расстройств послеоперационного периода цераксоном клинически эффективна, способствует более быстрому восстановлению высших психических функций и улучшению качества жизни.*

**Ключевые слова:** пропофол, севофлюран, регионарная анестезия, каротидная эндартерэктомия, когнитивные нарушения, цераксон.

*There were examined 278 patients who had undergone reconstructive operations on carotid arteries concerning atherosclerotic stenosis of a lesion with application of various kinds of anaesthesia. In dynamics, there was conducted a neuropsychological inspection with the use of a short rating scale of the mental status, the battery of frontal dysfunction and the clock drawing test. It is shown that the least cognitive deficiency in patients with both symptomatic and asymptomatic stenoses is invoked by regional anaesthesia in a combination to the facilitated general anaesthesia. In patients with asymptomatic stenoses, inhalation anaesthesia with sevoflurane is accompanied with more expressed cognitive disorders in comparison with total intravenous anaesthesia with propofol. Medicated correction of cognitive disorders with ceraxon during postoperative period is clinically effective, contributes to faster restoration of the highest mental functions and enriching of quality of life.*

**Key words:** propofol, sevoflurane, carotid endarterectomy, cognitive disorders, ceraxon.

В последнее время в анестезиологической практике отмечается неуклонный рост интереса к изучению изменений высших психических функций (ВПФ) после проведения операций в условиях общей анестезии. Этим обстоятельством обусловлено появление в современной медицинской терминологии понятия о послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [1], а термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) как преддементное состояние в качестве самостоятельной позиции включен в 10-ю редакцию МКБ. В этой связи особый интерес представляют пациенты с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, которым проведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Проблемность ситуации заключается в наличии у большинства больных с критическим стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) исходных нарушений высших психических функций вследствие хронической ишемии головного мозга, которые могут усугубляться интраоперационным пережатием общей сонной артерии и повреждающим дей-

ствием препаратов для общей анестезии. Этим вопросам посвящены единичные клинические исследования [2].

Особый интерес представляют появившиеся данные о медикаментозной коррекции имеющихся когнитивных расстройств, в том числе связанных с проведением общей анестезии. Перспективным в этом отношении является Цераксон® (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) – естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран. Являясь предшественником ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Кроме этого, оказывает мультимодальное нейропротекторное действие, обеспечивая защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран, блокируя токсическое действие глутамата, тормозит активность фосфолипаз, тем самым предотвращая формирование свободных жирных кислот и свободных радикалов [3, 4]. Один из немногих нейропротекторов, имеющих доказательную

базу в проведенных клинических исследованиях, включенных в международные рекомендации 2008 г. по лечению ишемического инсульта. В последнее время появились данные об эффективности препарата для коррекции послеоперационных когнитивных расстройств [5].

Цель исследования – изучение нарушений высших психических функций при применении различных современных методов анестезии КЭЭ и поиск возможных путей их медикаментозной профилактики.

### Материалы и методы

Обследовано 278 больных в возрасте от 45 до 68 лет (192 мужчины и 80 женщин). Все пациенты были с ипсилатеральным стенозом сонной артерии большим, чем 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой, что подтверждено результатами дуплексного исследования. В зависимости от метода анестезии больные были разделены на IV группы. По шести основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объем оперативного вмешательства, продолжительность операции, выраженность неврологических расстройств) сравниваемые группы были сопоставимы. 60 пациентам I группы в качестве метода анестезии применялась тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола (инфузия пропофола 5-6 мг/кг/ч с болюсным введением фентанила 3-4 мкг/кг/ч). Во II группе (n=60) после выполнения регионарной анестезии шейного сплетения по Пащуку (верификация последнего осуществлялась путем нейростимуляции) и развития адекватной анальгезии оперативное вмешательство проводилось в условиях ИВЛ и внутривенной инфузии тиопентала Na. 70 больным III группы проводилась низкпоточная ингаляционная анестезия севофлюраном (севоран «Abbott Laboratories Ltd», Великобритания) до достижения 1 МАК. Для потенцирования анальгетического эффекта применялось болюсное введение фентанила 1-1,5 мкг/кг/ч. IV группу составили 88 пациентов с асимптомными стенозами, ее сформировали в равном процентном соотношении больные с каждым из применявшихся методов анестезии, получавшие в послеоперационном периоде медикаментозную коррекцию выявленных когнитивных расстройств цераксоном.

Для оценки общей тяжести когнитивных нарушений использовались суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) (англ. Mini Mental State Examination – MMSE) [6], батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) [7], для оценки пространственной функции использовался тест рисования часов [8]. Нейропсихологическое те-

стирование проводилось на следующих этапах: до операции, на 3-5-е сутки послеоперационного периода, через 1 месяц после операции.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [9].

Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию.

Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее и  $m$  – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена-Кейлса. Для сравнения основных групп с контрольной группой использовали q-критерий Даннета. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения осложнений между группами – критерий  $\chi$ -квадрат.

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $P < 0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Excel 2003».

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов нейропсихологического тестирования выявил различное исходное состояние ВПФ. В результате проведения сравнительной оценки когнитивных функций в исследуемых группах установлено, что до операции статистически значимых различий оценки нейропсихологических тестов между группами не было. Причем у пациентов с симптомными стенозами (у большинства из которых определялся сопутствующий неврологический дефицит) результаты нейропсихологического тестирования позволили диагностировать синдром УКР, а у больных с асимптомными стенозами – синдром легких когнитивных расстройств (ЛКР).

На 5-7-е сутки послеоперационного периода в подгруппах больных с симптомными стено-

зами (табл. 1) определялось развитие ПОКД в I и III группах больных, отсутствие статистически

значимой отрицательной динамики состояния ВПФ – во II группе.

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций между группами у больных с симптомными стенозами (n=96) (M±m)

Нейропсихологический тест	Группы больных	Этапы исследования		
		До операции	5-7-е сутки	1 месяц
MMSE	I	25,8±0,7	24,9±0,4	27,2±0,3
	II	25,7±0,6	25,6±0,5	27,8±0,4
	III	25,5±0,6	24,2±0,4	27,8±0,6
		p <sub>1</sub> =0,999 p <sub>2</sub> =0,984 p <sub>3</sub> =0,999	p <sub>1</sub> =0,624 p <sub>2</sub> =0,525 p <sub>3</sub> =0,046	p <sub>1</sub> =0,999 p <sub>2</sub> =0,755 p <sub>3</sub> =0,550
FAB	I	14,1±0,5	13,2±0,7	17,1±0,6
	II	13,9±0,5	13,8±0,7	17,0±0,8
	III	13,6±0,3	12,9±0,5	16,5±0,4
		p <sub>1</sub> =0,989 p <sub>2</sub> =0,778 p <sub>3</sub> =0,940	p <sub>1</sub> =0,907 p <sub>2</sub> =0,980 p <sub>3</sub> =0,049	p <sub>1</sub> =0,999 p <sub>2</sub> =0,793 p <sub>3</sub> =0,925
Тест рисования часов	I	8,2±0,4	8,1±0,6	8,9±0,5
	II	8,4±0,6	8,6±0,5	9,0±0,3
	III	8,9±0,5	7,5±0,3	9,1±0,4
		p <sub>1</sub> =0,990 p <sub>2</sub> =0,624 p <sub>3</sub> =0,893	p <sub>1</sub> =0,893 p <sub>2</sub> =0,755 p <sub>3</sub> =0,045	p <sub>1</sub> =0,998 p <sub>2</sub> =0,986 p <sub>3</sub> =0,996

Обозначения: p<sub>1</sub> – достоверность различия показателей между I и II группами, p<sub>2</sub> – достоверность различия показателей между I и III группами, p<sub>3</sub> – достоверность различия показателей между II и III группами.

На этом этапе исследования определялись достоверные различия в общей суммарной балльной оценке основных нейропсихологических тестов между I и III группами пациентов. Это подтверждалось снижением уровня MMSE на 1,4 балла (p=0,046), FAB на 0,9 балла (p=0,049) и оценки по тесту рисования часов на 1,1 балла (p=0,045) у больных III группы по сравнению со I. Других статистически значимых изменений на этом этапе зарегистрировано не было. Через 1 месяц после оперативного лечения достоверных различий между анализируемыми группами зафиксировано не было, а состояние ВПФ соответствовало синдрому ЛКР.

Следовательно, ингаляционная анестезия севофлюраном у пациентов с симптомным стенозом сопровождается развитием более выраженного когнитивного дефицита по сравнению с анестезией пропофолом и регионарной методикой, причем последняя сопровождается развитием наименее выраженной когнитивной дисфункции.

Более отчетливые изменения изучаемых показателей наблюдались в подгруппах пациентов с асимптомными стенозами, у которых

в ближайшем послеоперационном периоде отмечались достоверные различия анализируемых показателей во всех трех группах (табл. 2).

Обозначения: p<sub>1</sub> – достоверность различия показателей между I и II группами, p<sub>2</sub> – достоверность различия показателей между I и III группами, p<sub>3</sub> – достоверность различия показателей между II и III группами.

Наиболее высокие средние балльные оценки по результатам нейропсихологических тестов отмечались во II группе больных. Так, уровень MMSE на 1,7 балла (p=0,037) был больше по сравнению с I группой и на 2,9 балла (p<0,001) с III группой пациентов. Уровень FAB во II группе превосходил на 1,4 балла (p=0,043) и на 2,5 балла (p<0,001) аналогичные значения в I и III группах соответственно. Оценка по тесту рисования часов II группы на 1,3 балла (p=0,039) была больше, чем в III группе. В то же время на этом этапе исследований отмечались статистически значимые различия изучаемых показателей между I и III группами. Уровень MMSE в I группе на 1,2 балла (p=0,041), а FAB на 1,1 балла (p=0,049) были выше значений аналогичных показателей в III группе. На последнем этапе исследований достоверных различий показателей между группами зарегистрировано не было.

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно сделать выводы о том, что на фоне исходного синдрома ЛКР у пациен-

тов с асимптомными стенозами в ближайшем послеоперационном периоде в I и III группах пациентов развивалась ПОКД, имеющая наибольшую степень выраженности в III группе, тогда как результаты нейропсихологического тестирования во II группе оставались на исход-

ном уровне. Но уже через 1 месяц после проведенного оперативного лечения во всех группах отмечалась положительная динамика состояния ВПФ, свидетельствующая о практическом устранении когнитивного дефицита.

Таблица 2

Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций между группами у больных с асимптомными стенозами (n=94) (M±m)

Нейропсихологический тест	Группы больных	Этапы исследования		
		До операции	5-7-е сутки	1 месяц
MMSE	I	27,5±0,4	26,1±0,3	28,7±0,4
	II	27,5±0,4	27,8±0,6	28,9±0,3
	III	27,6±0,5	24,9±0,4	28,9±0,6
		p <sub>1</sub> =0,999 p <sub>2</sub> =0,998 p <sub>3</sub> =0,998	p <sub>1</sub> =0,037 p <sub>2</sub> =0,041 p <sub>3</sub> <0,001	p <sub>1</sub> =0,687 p <sub>2</sub> =0,979 p <sub>3</sub> =0,999
FAB	I	15,8±0,6	14,2±0,4	17,4±0,5
	II	15,9±0,2	15,6±0,4	17,5±0,2
	III	16,1±0,2	13,1±0,6	17,1±0,4
		p <sub>1</sub> =0,998 p <sub>2</sub> =0,952 p <sub>3</sub> =0,861	p <sub>1</sub> =0,043 p <sub>2</sub> =0,049 p <sub>3</sub> <0,001	p <sub>1</sub> =0,997 p <sub>2</sub> =0,954 p <sub>3</sub> =0,755
Тест рисования часов	I	9,1±0,3	8,2±0,5	9,3±0,6
	II	9,0±0,6	8,9±0,8	9,3±0,4
	III	9,1±0,4	7,6±0,2	9,4±0,2
		p <sub>1</sub> =0,998 p <sub>2</sub> =0,999 p <sub>3</sub> =0,999	p <sub>1</sub> =0,544 p <sub>2</sub> =0,699 p <sub>3</sub> =0,039	p <sub>1</sub> =0,999 p <sub>2</sub> =0,998 p <sub>3</sub> =0,995

Таким образом, сравнительная оценка результатов нейропсихологического тестирования между группами выявила наличие выраженных различий нарушений когнитивных функций в ближайшем послеоперационном периоде. У пациентов II группы, которым применялась комбинированная анестезия, сочетающая глубокую блокаду шейного сплетения с облегченной общей анестезией тиопенталом, нарушения ВПФ носили наименьший характер. Это объяснимо существенным снижением дозировок препаратов центрального действия и известными нейропротекторными свойствами тиопентала. Наибольший когнитивный дефицит наблюдался в группе больных, которым проводилась ингаляционная анестезия севофлюраном по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола. В заключение следует отметить, что на последнем этапе исследований (через 1 месяц после оперативного лечения) отмечалась положительная динамика состояния ВПФ во всех группах, не носящая значимых различий.

Как показали результаты наших исследований, у всех анализируемых больных вследствие атеросклеротической окклюзии ВСА

определялся тот или иной уровень исходных когнитивных расстройств, а у пациентов I и III групп в послеоперационном периоде развивалась ПОКД. Для проведения профилактики выявленных когнитивных нарушений была выделена IV группа пациентов (n=88). Всем была также проведена КЭЭ с проведением в равном процентном соотношении тотальной внутривенной анестезии пропофолом и ингаляционной севофлюраном. Группу сравнения составили 94 пациента из I и III ранее анализированных групп, которым медикаментозная терапия послеоперационных когнитивных расстройств не проводилась. В IV группе с целью профилактики выявленных когнитивных нарушений проводилась их медикаментозная коррекция цераксоном 2000 мг в/в капельно в течение первых 7 суток послеоперационного периода, затем в зависимости от динамики состояния высших психических функций доза варьировала от 1000 до 2000 мг. Данная терапия продолжалась в среднем в течение 14±2 дней, средняя курсовая доза цераксона составила 24,0±2,0 г препарата.

Анализ проведенной терапии показал, что у 16 (17,0%) пациентов группы сравнения отсутствовала положительная динамика и сохранял-

ся существенный когнитивный дефицит спустя 1 месяц после оперативного лечения, требовавший длительной терапии и реабилитации, послеоперационная когнитивная дисфункция практически у всех больных компенсировалась к концу 1-го месяца после операции. Лишь у 4 больных (4,5%) IV группы сохранялась стойкая когнитивная дисфункция, во всех остальных случаях отмечалась положительная динамика, позволяющая констатировать устранение когнитивных нарушений к концу 2-й недели послеоперационного периода. Следовательно, медикаментозная терапия, проводившаяся в IV группе с целью профилактики развития когнитивных расстройств, доказала свою клиническую эффективность (с уровнем значимости 5%) по сравнению с пациентами группы сравнения, способствовала более быстрому восстановлению ВПФ и улучшению качества жизни.

### Выводы

1. Ингаляционная анестезия севораном и тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола у пациентов с симптомным стенозом сопровождается развитием более выраженного когнитивного дефицита по сравнению с комбинированной анестезией на основе регионарной анестезии шейного сплетения.

2. У больных с асимптомным стенозом тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и ингаляционная севораном сопровождается развитием постоперационной когнитивной дисфункции, в то время как комбинированная анестезия не вызывала усугубления когнитивного дефицита.

3. Профилактика развития когнитивных расстройств послеоперационного периода церкасоном клинически эффективна, способствует более быстрому восстановлению высших психических функций и улучшению качества жизни.

### Список литературы

1. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M. et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47(9):1188.

2. Яхно Н.Н., Федорова Т.С., Дамулин И.В. и др. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2011; 111(3): 31-37.

3. Alonso de Leciñana M., Gutiérrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci.* 2006; 247: 121-129.

4. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743). *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29(Suppl 2): 268.

5. Alvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011; 42 (Suppl): 40-43.

6. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.

7. Dubois B., Slacevsky, A. Litvan I. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55: 1621-1626.

8. Lezak M.D. *Neuropsychological Assessment.* NY:Oxford University Press; 1995.

9. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* М.: Практика; 1998.

### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шмелев Вадим Валентинович, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.  
Тел.: (3852) 658571.  
E-mail: vsh270104@mail.ru

### Информация об авторах

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.  
Тел.: (3852) 201270.  
E-mail: vsh270104@mail.ru

Рахронов Абдухамит Абдуазизович, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.  
Тел.: (3852) 201269.  
E-mail: vsh270104@mail.ru