

УДК 616.89-008.46-089.168.1-06-084-08

DOI 10.31684/25418475_2022_2_93

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

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

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) клинически проявляется нарушением высших психических функций и подтверждается данными нейропсихологического тестирования. Примерно у 10% пациентов и более в послеоперационном периоде отмечаются когнитивные нарушения различной степени выраженности. Факторами риска развития расстройств ВПФ являются мужской пол, возраст до 3 лет и старше 60 лет, хронические цереброваскулярные заболевания, исходное нарушение когнитивных функций и др. На развитие и тяжесть ПОКД влияют вид, длительность анестезии и кратность ее выполнения, однако расстройства высших психических функций могут возникнуть и после проведения малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических хирургических операций. Существует неспецифическая и специфическая профилактика ПОКД. Наибольшая дискуссия в настоящее время ведется по поводу специфической профилактики когнитивных нарушений с помощью различных групп лекарственных средств, в том числе ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антиоксидантов, нейропротекторов и др. В данном обзоре литературы представлены современные данные о возможностях неспецифической и, особенно, специфической (медикаментозной) профилактики и лечения ПОКД.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные нарушения, нейропротекция, нейрофармакологическая защита.

PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Altai State Medical University, Barnaul

M.I. Neumark, V.V. Shmelev, A.A. Rakhmonov, Z.A. Titova

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is clinically manifested by the disorder of higher mental functions and can be verified by neuropsychological testing. Cognitive impairment of varying severity is observed in about 10% of patients and more in the postoperative period. The risk factors for developing higher mental function disorders are male gender, age less than 3 years and older than 60 years, chronic cerebrovascular diseases, initial cognitive impairment, etc. The development and severity of POCD are influenced by the type and duration of anesthesia, but disorders of higher mental functions can also occur after minimally invasive, short-term, including laparoscopic surgery. There are specific and specific axes for POCD. The greatest current debate is over the specific prevention of cognitive impairment with various groups of drugs, including acetylcholinesterase inhibitors, antioxidants, neuroprotectors, and others. This literature review presents current data on the possibilities of non-specific and, especially, specific (drug) prevention, and treatment of POCD.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment, neuroprotection, neuropharmacological protection.

По мнению Rasmussen L.S. (2001) послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) - это расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляющееся нарушением памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (НПТ) в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или $\pm 1SD$) от дооперационного уровня [1].

В последующем, согласно рекомендации Международной рабочей группы по номенкла-

туре периоперационных когнитивных расстройств, одобренной на 16 Всемирном конгрессе анестезиологов в Гонконге (2016), эта дефиниция была уточнена. Разница в показателях НПТ должна составлять не менее $\pm 1,96 SD$ от исходных значений, не менее чем в двух тестах из батареи, включающей 5-10 параметров [2].

Результаты первых эпидемиологических исследований ПОКД были опубликованы еще в 1955 г., когда P. Bedford в журнале Lancet привел данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях

общей анестезии. Примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде отмечались когнитивные нарушения различной степени выраженности [3].

В рандомизированном исследовании International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction — ISPOCD 1 (1998) было показано сохранение когнитивного дефицита у 9,9% больных в течение 3 месяцев после операции, причем у пациентов старше 75 лет стойкая ПОКД была выявлена в 14% случаев [4].

По итогам международного мультицентрового исследования ISPOCD 2 (2000) частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у пациентов среднего возраста (40-60 лет) составляла 19,2% случаев, у пожилых пациентов 21,4%; стойкой ПОКД — 6,2% [5].

С позиций доказательной медицины (уровень убедительности рекомендаций - II, уровень достоверности доказательств - A, B) предикторами развития расстройств высших психических функций (ВПФ) в послеоперационном периоде являются мужской пол, возраст (дети до 3 лет и пациенты старше 60 лет) [6,7,8,9]; третий триместр беременности; отягощенный неврологический анамнез (хронические цереброваскулярные заболевания и исходное нарушение когнитивных функций в дооперационном периоде); алкоголизм; низкий уровень образования [10]; генетическая предрасположенность (наличие аллели эpsilon 4 A апо-липипротейна E) [11]. На частоту и тяжесть ПОКД влияют длительность общей анестезии, особенно при продолжительности свыше 3,5-4 часов и кратность ее выполнения [12,13]. Проведенный Mason S.E. и соавт. метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования убедительно (OR 1,34; ДИ 0,93-1,95; P<0,001) показал зависимость ПОКД от вида анестезии. Общая анестезия, по сравнению с регионарной (либо сочетанной), существенно повышает риск когнитивных нарушений [14]. Существенно возрастает риск развития когнитивных нарушений при реконструктивной сосудистой хирургии сонных артерий и кардиохирургии [15], особенно с использованием искусственного кровообращения. Было показано развитие нейроккогнитивных нарушений различной степени тяжести у 30-70% оперированных кардиохирургических больных [16].

Расстройства высших психических функций с развитием ПОКД находятся в сфере интересов большого числа клиницистов. Медико-социальную значимость данной проблемы нельзя недооценивать, поскольку развитие когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает качество жизни, нивелируя успехи как проведенного оперативного вмешательства, так и его анестезио-

логического обеспечения. Расстройства ВПФ могут осложнить течение послеоперационного периода даже после проведения малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических хирургических операций.

В этой связи понятен и закономерен интерес клиницистов к поиску возможных эффективных путей профилактики и лечения ПОКД. В настоящее время разработаны и успешно применяются ряд направлений и технологий, направленных на достижение периоперационной церебропротекции с целью профилактики этого осложнения. К ним относятся:

- стратификация пациентов с вероятностью развития ПОКД с учетом имеющихся у них факторов риска;

- обеспечение интраоперационной профилактики ПОКД применением современных ингаляционных анестетиков третьего поколения (севофлуран, десфлуран), широким применением проводниковой анестезии и нейроаксимальных методик, малоинвазивных хирургических технологий и комплексом специальных мероприятий, улучшающих качество анестезиологического обеспечения (неспецифическая профилактика);

- в случаях развития ПОКД – проведение ранней медикаментозной терапии когнитивных нарушений (специфическая профилактика), так как своевременно скорректированная ранняя ПОКД в большинстве случаев потенциально обратимое состояние, препятствующее развитию поздних когнитивных расстройств.

К неспецифическим методам профилактики ПОКД, находящимся в компетенции анестезиологов-реаниматологов, относятся:

1. Мониторинг уровня глубины анестезии (BIS – биспектральный индекс, в случаях применения ингаляционных анестетиков MAC – минимальная альвеолярная концентрация). Функциональный контроль необходим для определения уровня угнетения сознания во время общей анестезии, достижения ее оптимальной глубины и степени нейровегетативного торможения, а также для диагностики и профилактики интранаркозного пробуждения – значимых факторов развития ПОКД.

2. Управление гемодинамикой для поддержания необходимого уровня церебрального перфузионного давления и адекватного обеспечения транспорта, и потребления O₂ в головном мозге. Интраоперационная артериальная гипотензия (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.) считается фактором возможного вторичного повреждения головного мозга. Его механизм объясняется концепцией вазодилатационного каскада Рознера.

3. Обеспечение нормального метаболизма (газообмена, водно-электролитного и углевод-

ного гомеостаза). Для поддержания нормальной жизнеспособности головной мозг требует постоянную доставку O_2 и глюкозы. Он, составляя не более 2% массы тела, в покое потребляет до 20% получаемого организмом человека кислорода, вследствие чего является наиболее чувствительным к гипоксии органом. Нарушения доставки кислорода и глюкозы приводят к церебральной ишемии, с последующим развитием синдрома «ишемии-реперфузии» [17,18,19].

Большинство из этих технологий известны и с успехом используются в клинической практике. У ряда из них обнаружена способность эффективно профилировать ПOKД, что подтверждают результаты исследований. Так метаанализ 8 исследований обнаружил, что BIS-мониторинг эффективен для профилактики ранней ПOKД в когорте из 2138 пациентов (16,1% против 22,8% для групп с BIS и без BIS соответственно (RR: 0,71; 95% ДИ: 0,59-0,85; P=0,590) [20]. Данные 12 исследований, включавших 4976 пациентов, показали, что использование интраоперационного мониторинга электроэнцефалографии уменьшило продолжительность ПOKД до 3 месяцев (OR: 0,69; 95% ДИ: 0,49-0,96; P=0,03), хотя частота ранних ПOKД осталась неизменной (OR: 0,61; 95% ДИ: 0,35-1,07; P=0,09). В 10 исследованиях у 1380 участников доказано, что интраоперационный мониторинг церебральной сатурации способствует снижению частоты ПOKД (OR: 0,53, 95% ДИ 0,39-0,73; P<0,0001) [21]. Метаанализ пятнадцати рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 2057 пациентов (1018 в группе вмешательства и 1039 в контрольной группе) показал, что использование церебральной оксиметрии сопровождалось снижением частоты ПOKД (RR: 0,54; 95% ДИ 0,33-0,90; P=0,02; I= 85%) и значительным сокращением сроков пребывания в отделении интенсивной терапии (SMD -0,21 ч; 95 % ДИ -0,37 - -0,05; P=0,009) [22].

Наибольшие дискуссии в настоящее время возникают по поводу специфической профилактики ПOKД. Она осуществляется путём медикаментозной коррекции: фармакологическое прекондиционирование, вазоактивные средства, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антиоксиданты, нейропротекторы. Проблема заключается в том, что большинство предлагаемых методик не имеют убедительной доказательной базы. Большинство исследований неоднородны по своей значимости и требуют более тщательной рандомизации [23]. Последнее обстоятельство чрезвычайно актуально для весьма популярных в нашей стране препаратов, относящихся к тем или иным нейропротекторам. По этой причине отсутствуют клинические рекоменда-

ции по медикаментозной терапии расстройств ВПФ, связанных с анестезией и операцией. В то же время ряд работ тщательно рандомизированы и достаточно убедительны в отношении позитивных клинических результатов [24,25].

Несколько РКИ посвящены дексмететомидину - современному высокоселективному агонисту α_2 -адренорецепторов, обладающему седативным эффектом. За счёт снижения возбуждения голубого пятна, основного норадренергического ядра ствола мозга достигается протективное влияние на функциональное состояние ВПФ. В метаанализе 26 РКИ показано, что периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило частоту ПOKД (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). Кроме того, периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD = -1,31, 95% ДИ -1,87-0,75, P<0,001) и TNF- α (SMD = -2,14, 95% ДИ -3,14-1,14, P<001) по сравнению с контрольной группой без применения дексмететомидина [26].

Ряд исследований изучали клинические результаты применения современных селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 с улучшенным профилем безопасности. Метаанализ четырёх РКИ с 904 пациентами, перенесшими хирургические операции, показал многообразные эффекты проводимой терапии. Применение парекоксиба значительно снижало частоту ПOKД на 1, 3, 5 и 7 дни послеоперационного периода по сравнению с контрольным лечением; концентрации ИЛ-6 и S-100 были ниже на 2 день после операции. Потребление морфина, фентанила и трамадола в группах парекоксиба было ниже, чем в контрольных группах [27,28].

Заслуживают внимания результаты применения лидокаина при обширных кардиохирургических операциях. В метаанализ пяти РКИ было включено 688 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. ПOKД развилась у 34% больных, а периоперационное применение лидокаина статистически значимо уменьшало частоту ее развития (RR: 0,702; 95% ДИ: 0,541-0,909) [29].

Результаты терапии глюкокортикостероидами не доказали её эффективности в отношении ВПФ. Проведено три исследования с участием 855 пациентов в группе дексаметазона и 538 - в группе плацебо. Не было существенной разницы между группой дексаметазона и группой плацебо в частоте случаев ПOKД через 30 дней после операции (RR: 1,00; 95 % ДИ 0,51, -1,96, P =1,00) [30].

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. Дексмететомидин продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с другими препаратами при некардиальных хирургических вмешательствах; дексмететомидин и кетамин показали значительно лучшую эффективность, чем другие препараты для кардиохирургии. Дексаметазон не отличался от плацебо [31].

В отношении эффективности клинического применения многочисленных препаратов с селективным влиянием на различные структуры головного мозга, которые относятся к нейропротекторам, убедительных доказательных сведений в базах данных PubMed, MEDLINE мы не нашли. Хотя такие исследования ведутся и в дальнейшем будут рандомизированы, но и сейчас результаты некоторых из них представляют определённый практический интерес для 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 центральной нервной системе, обеспечивает и поддерживает оптимальный уровень когнитивного статуса, а нарушения её функционального состояния играют роль в генезе развития ПОКД [32]. Цитиколин - один из немногих нейропротекторов с доказанной клинической эффективностью, который входил в Европейские клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности церебральной нейропротекции цитиколином при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания. Нейропсихологическое обследование, проведенное в первые сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% больных ($p < 0,05$). На третьи сутки после операции у большинства больных основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) [33,34].

Имеется определённый клинический опыт применения церебропротектора с антиоксидантной и метаболической активностью цитофлавина. Частота развития ПОКД в РКИ у 60 оперированных детей школьного возраста

в группе цитофлавина составила в первые сутки послеоперационного периода 13,79%, а на 7 сутки – 27,59%. В группе без применения цитофлавина ПОКД развилась соответственно в 6,67% и 3,33% случаев. Применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила позволило снизить частоту ПОКД у детей школьного возраста в 8 раз ($p < 0,01$) [35,36,37].

Сравнительно новый нейропротектор с выраженной нейропластичностью целлекс успешно применяется у больных с различной неврологической патологией [38,39,40,41,42]. Возможность его применения для коррекции ранней ПОКД требует дальнейшего изучения.

К немедикаментозным методам коррекции нарушений ПОКД относится гипотермия, оказывающая существенное влияние на метаболические процессы головного мозга. Влияния гипотермии на состояние ВПФ изучено у кардиохирургических больных. В 8 РКИ были включены 1474 пациента, ПОКД развилась в 36,06% случаев. Глубокая гипотермия (28-32°C) не снизила частоты возникновения ПОКД (RR=0,983; 95% ДИ: 0,881-1,143; $P=0,761$). Непродолжительная умеренная гипотермия 34°C уменьшала возникновение ПОКД (95% ДИ= -0,021- 0,0008; $P=0,033$). Послеоперационный когнитивный дефицит является распространенным явлением среди пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. В отличие от глубокой гипотермии, умеренная гипотермия была значительно более эффективной в профилактике ПОКД [43].

Следовательно, развитие расстройств ВПФ, обусловленных общей анестезией и хирургическими вмешательствами, является актуальной проблемой современной клинической медицины. Проблема профилактики и лечения этого осложнения определяется не только отсутствием нейропротекторов с убедительной доказательной базой, но и слабой профессиональной подготовкой клиницистов по этому вопросу. В исследовании Александровича Ю.С. и соавт. [44] проанализирована компетентность анестезиологов-реаниматологов в вопросах ПОКД. Проведено анонимное анкетирование практикующих врачей 20 различных регионов Российской Федерации путем 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, посвященных диагностике, показал, что

45,3% специалистов считают проведение нейрорпсихологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, 40% отметили необходимость обязательного обследования когнитивной сферы у пациентов группы риска, однако 37,6% врачей не смогли назвать ни одного метода, а 34% ответили, что нейрорпсихологическим тестированием должны заниматься врачи других специальностей. Результаты опроса также показали отсутствие единой лечебной стратегии в отношении когнитивных расстройств.

Таким образом, очевидная актуальность проблемы нейрокогнитивных расстройств у послеоперационных больных и огромное число ее нерешенных вопросов свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования этиопатогенеза, разработки скрининговых методик нейрорпсихологического тестирования, способов профилактики и лечения ПОКД. Итогом этой деятельности должна стать разработка клинических рекомендаций и стандартов лечения, а также включение данных вопросов в обучающие программы для врачей не только анестезиологов-реаниматологов, но и хирургов, неврологов, клинических нейрофизиологов, медицинских психологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bona I., Raeder J., Нильсен И. К., Korttila K. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand.* 2003; 47(9):1188-1194. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>.
2. Cole Daniel J., Kharasch Evan D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology.* 2018; 129:861-863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085.
3. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet.* 1955; 269(6884):259-263. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1).
4. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet.* 1998; 351:857-861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0).
5. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45(3):275-89. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.

6. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., Луговой А.В., Князев А.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы). *Российский медицинский журнал.* 2018; 26(9):52-56.

7. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2012; 7(6):e37410. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037410>.

8. Muffly M.K., Muffly T.M., Weterings R. et al. The current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution. *Anesth Analg.* 2016; 123(1):179-185. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001266>.

9. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(8): 119-25. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.

10. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(7):110-117. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>.

11. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2014; 124 (7):478-85. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601.

12. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013; 110(1):113-120. DOI: 10.1093/bja/aet059.

13. Evered L., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127:496-505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514.

14. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. 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. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558.

15. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lv P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCD after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci.* 2021; 5:646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528.

16. Клыпа Т.В. Профилактика и ранняя коррекция послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Москва, 2017, 237 с.

17. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(3):101–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

18. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16(1):19–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.

19. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*. 2017; 11(1):115–125. DOI: 10.1093/bja/aex354.

20. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(2):e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018.

21. Ding L., Chen D.X., Li Q. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2021; 20(1):254. DOI: 10.1186/s12871-020-01163-y.

22. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2021;65(5):529-542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7.

23. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Полинчук И.С., Тютюнник А.Г., Усенко А.А., Петрашенок Е.В. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнения общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции. *Медицина неотложных состояний*. 2015; 2(65):24-31.

24. Беленичев И. Ф., Черний В. И., Нагорная Е. А., Павлов С. В., Черний Т. В., Бухтиярова Н. В., Андропова И. А., Кучеренко Л. И., Горчакова Н. А. Нейропротекция и нейропластичность. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014.

25. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния. *Медицина неотложных состояний*. 2016; 4(75):237-238.

26. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18):e15383. DOI: 10.1097/MD.0000000000015383.

27. Huang S., Hu H., Cai Y.H., Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(1):e13812. DOI: 10.1097/MD.0000000000013812.

28. Huang J.M., Lv Z.T., Zhang B., Jiang W.X., Nie M.B. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13(4):451-460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.

29. Habibi M.R., Habibi V., Habibi A., Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11(4):361-371. DOI: 10.1080/17512433.2018.1425614.

30. Li L.Q., Wang C., Fang M.D., Xu H.Y., Lu H.L., Zhang H.Z. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2021; 19(1):113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0783-x>.

31. Li M., Yang Y., Ma Y., Wang Q. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anaesthesia: a network meta-analysis. *Am J Ther*. 2020; 28(4):e420-e433. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001271.

32. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 257(1-2):264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

33. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Лечащий врач*. 2013; 3:66.

34. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С. Цитиколин в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(2):27-33.

35. Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надькина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. *Вестник интенсивной*

терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 4:57–64. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.

36. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Луговой А.В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(10):28-33. DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.

37. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36(S2):276.

38. Ивонина Н.А., Петров К.Б., Филимонов С.Н. Клинический опыт применения препарата целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом. Медицина в Кузбассе. 2021; 4:26-31. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.

39. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(1-1):40-44. DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44.

40. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. Эффективная фармакотерапия. 2018; 24:3-14.

41. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Нервные болезни. 2018; 1:26-31. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.

42. Сайко Ю.В., Андрушко Л.С. Опыт применения нейропептидного препарата целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016; 4(121):39–41.

43. Habibi V., Habibi M.R., Habibi A., Emami Zeydi A. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 29(10):1211-1219. DOI: 10.17219/acem/121920.

44. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пшениснов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(4):5-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>.

References

1. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bona I., Raeder J., Нильсен И. К., Korttila K. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand*. 2003; 47(9):1188-1194. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>.

2. Cole Daniel J., Kharasch Evan D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018; 129:861-863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085.

3. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269(6884):259-263. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1).

4. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*. 1998; 351:857–861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0).

5. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45(3):275-89. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.

6. Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S., Lugovoi A.V., Knyazev A.V. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *Russian Medical Journal*. 2018; 26(9):52-56. (in Russ.)

7. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(6):e37410. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037410>.

8. Muffly M.K., Muffly T.M., Weterings R. et al. The current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution. *Anesth Analg*. 2016; 123(1):179–185. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001266>.

9. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(8): 119-25. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.

10. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(7):110-117. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>.

11. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014; 124 (7):478-85. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601.

12. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013; 110(1):113-120. DOI: 10.1093/bja/aet059.

13. Evered L., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery.

Anesth Analg. 2018; 127:496–505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514.

14. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. 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. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558.

15. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lv P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCD after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci.* 2021; 5:646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528.

16. Klypa T.V. Prevention and early correction of postoperative neurological complications in cardiac surgery. Dissertation for the degree of Doctor of Medicine. Moscow, 2017, 237 p. (in Russ.)

17. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, and psychosomatics.* 2016; 8(3):101-105. (in Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

18. Polushin Y.S., Polushin A.Y., Yukina G.Y. et al. Postoperative cognitive dysfunction-what we know and where to go next. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019; 16(1):19-28. (in Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.

19. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017; 1(1):115–125. DOI: 10.1093/bja/aex354.

20. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018.

21. Ding L., Chen D.X., Li Q. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2021; 20(1):254. DOI: 10.1186/s12871-020-01163-y.

22. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2021;65(5):529-542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7.

23. Usenko L.V., Krishtafor A.A., Polinchuk I.S., Tyutyunnik A.G., Usenko A.A., Petrashenok E.V.

Postoperative cognitive disorders as complications of general anesthesia. Significance of early pharmacological neuroprotection. *Emergency Medicine.* 2015; 2(65):24-31. (in Russ.)

24. Belenichev I. F., Chernyi V. I., Nagornaya E. A., Pavlov S. V., Chernyi T. V., Bukhtiyarova N.V., Andronova I.A., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A. *Neuroprotection and neuroplasticity.* K.: Polygraph Plus, 2014. (in Russ.)

25. Usenko L.V., Krishtafor A.A., Tyutyunnik A.G. Differential approach to prevention and early correction of cognitive impairment in the postoperative period depending on their initial state. *Emergency Medicine.* 2016; 4(75):237-238. (in Russ.)

26. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18):e15383. DOI: 10.1097/MD.00000000000015383.

27. Huang S., Hu H., Cai Y.H., Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(1):e13812. DOI: 10.1097/MD.00000000000013812.

28. Huang J.M., Lv Z.T., Zhang B., Jiang W.X., Nie M.B. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(4):451-460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.

29. Habibi M.R., Habibi V., Habibi A., Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(4):361-371. DOI: 10.1080/17512433.2018.1425614.

30. Li L.Q., Wang C., Fang M.D., Xu H.Y., Lu H.L., Zhang H.Z. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2021; 19(1):113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0783-x>.

31. Li M., Yang Y., Ma Y., Wang Q. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anesthesia: a network meta-analysis. *Am J Ther.* 2020; 28(4):e420-e433. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001271.

32. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? *Journal of the Neurological Sciences.* 2007; 257(1-2):264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

33. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S. Cerebroprotection in prevention of early postoperative cognitive dysfunction during

total intravenous anesthesia. *Treating Physician*. 2013; 3:66. (in Russ.)

34. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S. Citicoline in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(2):27-33. (in Russ.)

35. Lugovoy AV, Panteleeva MV, Nadkina ED, Ovezov AM Intraoperative prevention of cognitive impairment during total intravenous anesthesia in school-age children: a randomized clinical trial. *A.I. Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2018; 4:57-64. (in Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.

36. Ovezov AM, Panteleeva MV, Lugovoi AV Intraoperative cerebroprotection during total intravenous anesthesia in school-age children. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2017; 117(10):28-33. (in Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.

37. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36(S2):276. (in Russ.)

38. Ivonina N.A., Petrov K.B., Filimonov S.N. Clinical experience in the use of Cellex in patients with vestibular syndrome. *Medicine in Kuzbass*. 2021; 4:26-31. (in Russ.) DOI: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.

39. Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of cellex on recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2015; 115(1-1):40-44. (in Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44.

40. Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy*. 2018; 24:3-14. (in Russ.)

41. Kamchatnov P.R., Ismailov I.A., Sokolov M.A. Results of the use of the drug Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervous diseases*. 2018; 1:26-31. (in Russ.) DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.

42. Saiko Y.V., Andrushko L.S. Experience of using the neuropeptide drug cellex in craniocerebral trauma in the acute and recovery periods. *Doctor. Ru. Neurology Psychiatry*. 2016; 4(121):39-41. (in Russ.)

43. Habibi V., Habibi M.R., Habibi A., Emami Zeydi A. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 29(10):1211-1219. DOI: 10.17219/acem/121920.

44. Aleksandrovich Y.S., Akimenko T.I., Pshenisnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction - is it a problem for the anesthesiologist-anesthesiologist? *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019; 16(4):5-11. (in Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шмелев Вадим Валентинович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.

Тел.: (3852)566966.

E-mail: vsh270104@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3246-7935>

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)566966.

E-mail: mineimark@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9135-6392>

Рахмонов 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.: 89628228042; (3852)566966.

E-mail: abduxamitr@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0915-1350>

Титова Зоя Александровна, к.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)566966

E-mail: zoy.t22@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4218-8182>

Поступила в редакцию 15.03.2022

Принята к публикации 07.04.2022

Для цитирования: Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 93-101.

Citation: Neumark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A. Prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 93-101. (In Russ.)