

Кострова Е.М., Грачев С.С.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Профилактика когнитивной дисфункции после проведения низкопоточковой анестезии изофлюраном

Поступила в редакцию 12.12.2011 г.

Контакты: kostrova-81@tut.by

Резюме

Изучалось использование Цитофлавина, применявшегося для профилактики когнитивных расстройств при лапароскопической холецистэктомии. Обследовали 90 пациентов. 40 пациентов получали Цитофлавин в течение 7 дней после операции. Когнитивные функции у пациентов оценивали по краткой шкале психического статуса (MMSE). Цитофлавин снижает выраженность когнитивных расстройств. Назначение Цитофлавина до операции и в раннем послеоперационном периоде 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.

■ ВВЕДЕНИЕ

Общая анестезия сопровождается нарушением когнитивных функций. Эти расстройства – от малозаметных нарушений сна, внезапных приступов беспокойства до стойких нарушений 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) развивается в раннем и сохраняется 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 [3, 6]. Причинами таких нарушений могут быть изменение перфузии мозга и внутричерепного давления под влиянием препаратов общей анестезии [1], гипокания, остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их биодegradации, 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 [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность препарата Цитофлавин в профилактике нарушений когнитивных функций (КФ) у пациентов при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ), проведенной в условиях низкотоковой анестезии изофлюраном.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 90 пациентов с неотягощенным неврологическим и психосоматическим анамнезом (ASA I-III), которым в плановом и экстренном порядке выполнялась ЛХЭ в условиях низкотоковой анестезии с применением ингаляционного анестетика изофлюрана. Всем пациентам проводилась многокомпонентная сбалансированная анестезия с ИВЛ. Для ведения и поддержания анестезии использовались средства для наркоза в средне-терапевтических дозировках.

Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от применяемой схемы профилактики: 1-ю группу составили 50 пациентов, которым церебропротекторная терапия не проводилась, 2-ю группу – 40 пациентов, получавших церебропротекторную терапию Цитофлавином по схеме: внутривенно капельно по 10 мл (предварительно препарат разводили в 200 мл 5%-го раствора глюкозы), за один день до операции, периоперационно и в последующие сутки после операции, далее – по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 4 дней.

Критерии включения: согласие пациента; ЛХЭ; вид обезболивания: общая анестезия; длительность операции – от 45 минут до 2,5 часов; время пребывания в стационаре – не менее 7 суток.

Критерии исключения: отказ пациента, не желающего участвовать в исследовании; заболевания ЦНС (в том числе инфекционные, дегенеративные, метаболические, онкологические и др.); наличие нарушений зрения и слуха; алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость; черепно-мозговая травма; эпилепсия и психозы; кардио- и нейрохирургические операции; прием транквилизаторов, антидепрессантов, как по назначению врача, так и в порядке самолечения; пациенты, ранее подвергавшиеся нейропсихологическому тестированию.

Для исследования когнитивных функций использовалась методика исследования психического состояния (Mini-MentalStateExamination – MMSE) [5], расстройства высших корковых функций лобной доли выявлялись при помощи батареи лобной дисфункции Frontal Assessment Battery (FAB) [4]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических критериев.

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-м этапе исследования показатель КФ по методике MMSE у пациентов 1-й группы составил (Me; 25-й – 75-й процентиль) 25 (24-27) баллов, а во 2-й – 25 (24-26,5) баллов, однако достоверной разницы между группами получено не было ($p = 0,9$).

На 2-м и 3-м этапах исследования между пациентами 1-й и 2-й групп отмечена достоверная разница полученных результатов. Сравнительную оценку показателя по данной методике проводили непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни (U). У пациентов 1-й группы указанный показатель составил 22 (20-24) балла на 2-м этапе и 23 (23-25) – на 3-м, что ниже на два балла по медиане, чем у пациентов во 2-й группе – 24 (23-25), $p = 0,00078$ и 25 (24-25), $p = 0,000775$ соответственно.

На 4-м этапе исследования у пациентов 1-й группы описываемый показатель составил 25 (24-27) баллов, что ниже на 1 балл, чем у пациентов 2-й группы – 26 (25-27), однако достоверной разницы между этими группами не было ($p = 0,15$) (рисунок 1).

Такая динамика результатов у пациентов 1-й 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 в 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 1-м 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 1-й и 15 (38,46%) пациентов 2-й группы, что имело достоверную разницу при оценке статистических данных ($\chi^2 = 14,35$, $p = 0,0002$). Без изменений оставалось 10 (20%) пациентов 1-й и 24 (61,5%) – 2-й группы ($\chi^2 = 16,01$, $p = 0,0021$). Улучшение наблюдалось у одного пациента 1-й группы, однако это

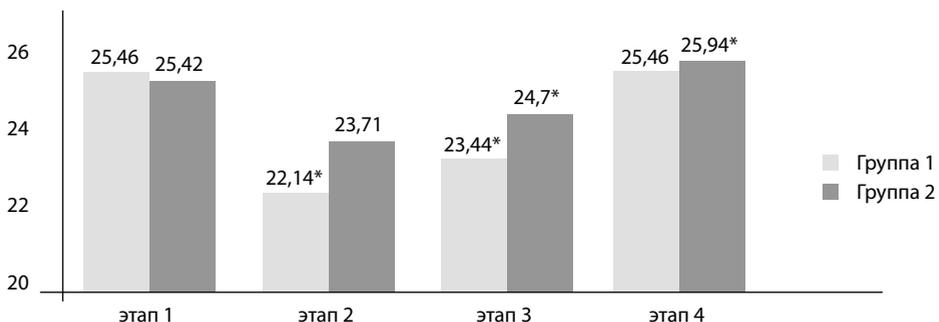


Рисунок 1
Показатели когнитивных функций у пациентов 1-й и 2-й групп по методике MMSE на этапах исследования

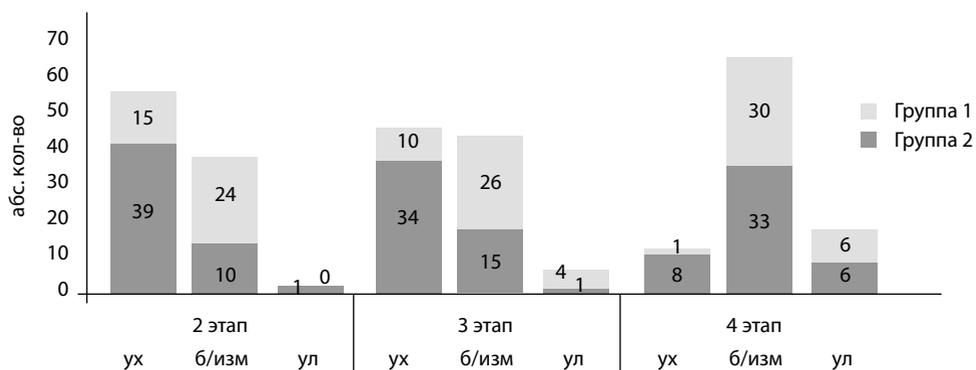


Рисунок 2
Динамика изменения КФ по тесту MMSE у пациентов 1-й и 2-й групп

не имело никакой достоверной разницы при сравнении со 2-й группой ($p = 0,56$).

На 3-м этапе исследования (на 7-е сутки после операции) ухудшение наблюдалось у 34 (68%) пациентов 1-й группы и у 10 (25,6%) пациентов 2-й группы, что имело достоверную разницу при оценке данного показателя ($\chi^2 = 16,44$, $p = 0,0001$). Без изменений оставалось 15 (30%) пациентов 1-й и 26 (65%) – 2-й группы ($\chi^2 = 10,98$, $p = 0,0009$). Улучшение наблюдалось у одного пациента 1-й и у четырех пациентов 2-й группы, однако это не имело достоверной разницы при сравнении данного показателя ($p = 0,118$).

Спустя один месяц после операции ухудшение наблюдалось у 8 (17,02%) пациентов 1-й группы и у 1 – 2-й ($p = 0,035$). Без изменений оставалось 33 (70,2%) и 30 (81,08%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,25$). Улучшение наблюдалось у 6 пациентов исследуемых групп и не имело достоверной разницы при сравнении данного показателя ($\chi^2 = 0,2$, $p = 0,65$).

На 1-м этапе у пациентов 1-й группы показатель составлял 25 (24-27) баллов. Наблюдалась достоверная разница (снижение показателя когнитивных функций по сравнению со 2-м и 3-м этапами исследования) ($N = 50$, $p < 0,0001$). На 2-м этапе указанный показатель снизился на 3 балла и составил 22 (20-24) балла ($p = 0,00078$), на 3-м этапе – 23 (23-25) балла, при этом отмечалась достоверная разница ($p = 0,00061$). На 4-м этапе – через месяц после операции – показатели высших психических функций в сравнении с результатами 1-го этапа вернулись к прежним показателям и составили 25 (24-27) баллов ($p = 0,14$).

У пациентов 2-й группы наблюдается также достоверная разница (снижение показателя когнитивных функций по сравнению со 2-м и 3-м этапами исследования) ($N = 40$, $p < 0,05$). На 1-м этапе исследования показатель составил 25 (24-26,5), на 2-м – 24 (23-25), на 3-м – 25 (24-25,5) баллов соответственно. На 4-м этапе – через месяц после опера-

Таблица 1

Оценка достоверности результатов исследования у пациентов 1-й и 2-й групп 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

Примечание: достоверные различия при $p \leq 0,05$

ции – данный показатель высших психических функций в сравнении с результатами 1-го этапа вернулся к прежним значениям, сохранив тенденцию к улучшению 27 (26-27).

Методика FAB позволила выявить расстройства высших корковых функций лобной доли.

Сравнительную оценку показателя по данной методике проводили непараметрическим методом с использованием критерия Манна-Уитни (U). На 2-м и 3-м этапах исследования у пациентов 1-й и 2-й групп отмечена достоверная разница полученных результатов, о чем свидетельствуют следующие данные: у пациентов 1-й группы этот показатель составил 13 (12-14) баллов на 2-м этапе и 15 (14-16) – на 3-м, что немного ниже, чем у пациентов 2-й группы – 15 (14-17) ($p < 0,001$) и 16 (16-17,5) ($p < 0,001$) соответственно. На 2-м этапе исследования у 27 (54%) пациентов 1-й группы наблюдалось ухудшение показателя КФ – на 14 баллов ниже, по сравнению со 2-й группой, где только у 1 (2,5%) пациента наблюдалось снижение этого показателя до 13 баллов. У пациентов 1-й группы максимальный уровень составил 15 баллов, что имело существенную разницу с пациентами 2-й группы – 17-18 баллов (таблица 2). 17-18 баллов зарегистрировано у 15 пациентов 2-й группы, что не имело достоверной разницы с 1-м этапом исследования ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,48$). На данном этапе была выявлена достоверная разница по следующим баллам: 12 ($p = 0,0009$) – у 11 пациентов 1-й группы; 13 баллов ($p = 0,0017$) – у 13 пациентов 1-й и у 1 пациента 2-й группы; 16 баллов ($p = 0,035$) – ни у одного пациента; 17 баллов ($p = 0,001$) – у 11 пациентов 2-й группы. 17-18 баллов зарегистрировано у 15 пациентов 2-й группы

Таблица 2

Оценка достоверности результатов исследования у пациентов 1-й и 2-й групп

	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

Примечания:

* $p \leq 0,001$, достоверная разница показателя КФ между 1-й и 2-й группами;

** $p \leq 0,001$, достоверная разница показателя КФ внутри группы по сравнению с 1-м этапом исследования.

($c^2 = 0,5$, $p = 0,48$). У пациентов 1-й группы 17-18 баллов не было ни у одного пациента ($p = 0,0001$ и $p = 0,035$ соответственно).

На 3-м этапе наблюдалось более быстрое восстановление КФ у пациентов 2-й группы. Достоверная разница была выявлена по следующим баллам: 14 – у 11 пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й ($p = 0,021$); по самому высшему показателю – 18 баллов – достоверной разницы получено не было ($c^2 = 2,57$, $p = 0,109$). На 4-м этапе исследования оценку результатов осуществляли также непараметрическим методом. В 1-й группе этот показатель составил 17 (16-17) и практически не отличался от показателя у пациентов 2-й группы – 17 (17-17), достоверной разницы между этими группами не получено ($p = 0,24$) (таблица 1). На 3-м этапе наблюдалось более быстрое восстановление КФ у пациентов 2-й группы. Таким образом, анализ полученных нами данных показал высокую эффективность Цитофлавина как препарата, обладающего нейротекторным действием, способного предотвратить нарушения когнитивных функций, возникающих у пациентов в послеоперационном периоде вследствие перенесенного оперативного вмешательства.

Для сравнения показателей уровня КФ внутри групп использовались непараметрические критерии (критерий Вилкоксона). У пациентов 1-й группы на 1-м этапе исследования этот показатель составил 17 (16-17) баллов, на 2-м этапе наблюдалось достоверное снижение показателя до 13 (12-14) баллов ($p = 0,001$), на 3-м этапе также отмечалась достоверная разница по сравнению с 1-м этапом исследования – 15 (14-16). И только к 4-му этапу исследования показатель не отличался от первого этапа – 17 (16-17) ($p = 0,75$) (таблица 2).

Таким образом, у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости в условиях низкотоковой ингаляционной анестезии, даже при условии ее адекватности, отмечается снижение когнитивных функций. Назначение в до- и 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), то есть усиливает отдачу кислорода тканям, а рибофлавин и никотинамид усиливают фармакологическую активность янтарной кислоты, тем самым улучшая доставку кислорода к органам и тканям.

■ ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показали наличие изменений КФ после проведения ЛХЭ в условиях общей анестезии у исследуемых пациентов, даже при относительно низкой травматичности оперативного вмешательства и минимальной кровопотере.

Назначение в до- и раннем послеоперационном периоде Цитофлавина по схеме введения приводит к улучшению показателей когнитивных функций в ближайшем послеоперационном периоде.

Resume

Kostrova E.M., Gratchev S.S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Prevention of cognitive dysfunction after the izofluran low-flow anesthesia

We assessed the application of medical product Citoflavin in cognitive impairment during preventing during laparoscopic cholecystectomy. We examined 90 patients, 40 of them received Citoflavin within 7 days after surgery. Cognitive function was assessed in patients using Mini-MentalStateExamination (MMSE). Citoflavin reduces the severity of cognitive function impairment. Citoflavin administration before surgery and during immediate postoperative period leads to increased mental functions in the early postoperative period.

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

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова, Н.С. Возможные критерии прогноза нарушения мозгового кровообращения при анестезии // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – с. 232-234.
2. Шнайдер, Н.А., Салмина, А.Б. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции // Неврологический журнал: – научно-практический журнал, – 2007. – Том 12. – № 2. – с. 41-47.
3. Шнайдер, Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция // Неврологический журнал: – научно-практический журнал, – М. – 2005. – Том 10. – №4. – с. 37-43.
4. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1621-1626
5. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. Mini – mental state: a practical guide to rgradiag the mental state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. – 1975. – Vol. 12. – P. 189-198.
6. 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 // ActaAnesth. Scand. – 2003. – V. 47, №9. – P. 1188-1194.