

Е.М. КОСТРОВА

ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ЦИТОФЛАВИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИУО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Изучалась клиническая эффективность препарата цитофлавин при лапароскопической холецистэктомии, проведённой в условиях общей анестезии. Обследовали 60 пациентов, которым проводилась лапароскопическая холецистэктомия в условиях общей анестезии, из них 47 женщин и 13 мужчин в возрасте от 24 до 60 лет. 30 пациентов получали цитофлавин в течение 7-и дней. Когнитивные функции у пациентов оценивали по краткой шкале психического статуса (MMSE), батареи лобной дисфункции (FAB), тесту рисования часов и пробе Шульте. Исследование проводилось на 3-х этапах: за один день до операции, на следующие и 7-сутки после операции.

Сравнение когнитивных функций у пациентов в зависимости от этапа исследования показало тенденцию к более низким показателям у пациентов, которым не назначали цитофлавин. Эффективность цитофлавина подтверждается достоверностью полученных результатов, которые свидетельствуют о снижении выраженности расстройств когнитивных функций в послеоперационном периоде, что позволяет применять его для профилактики когнитивных расстройств у пациентов перед выполнением лапароскопической холецистэктомии.

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

Clinical efficiency of citoflavin at laparoscopic cholecystectomies carried out under the condition of general anesthesia was studied. 60 patients were examined, who had undergone laparoscopic cholecystectomies under the condition of general anesthesia; 47 of them were women and 13 men at the age of from 24 till 60 years. 30 patients were receiving citoflavin during 7 days. Cognitive functions in the patients were estimated according to the brief scale of the mental status (MMSE), batteries of frontal dysfunction (FAB), to the test of drawing of hours and Shulte test. The research was performed at 3 stages: one day prior to the operation, on the following and on the 7th day after the operation.

Comparison of the cognitive functions in patients depending on the research stage showed tendency towards lower indexes in the patients who hadn't received citoflavin. Efficiency of citoflavin was confirmed by reliability of the obtained results which testified to the decrease in expressiveness of frustration cognitive functions in the post-operative period; that allows applying it as a preventive maintenance of cognitive frustration in patients before laparoscopic cholecystectomies.

Keywords: cognitive functions, post-operative cognitive frustration, preventive maintenance of cognitive frustrations, general anesthesia, laparoscopic cholecystectomy

Введение

В последние годы лапароскопические холецистэктомии (ЛХЭ), проведённые в условиях общей анестезии нашли широкое применение в абдоминальной хирургии, и с каждым годом их популярность увеличи-

вается. Несмотря на преимущества ЛХЭ, к которым относятся малая инвазивность, относительно благоприятное течение послеоперационного периода, ранняя активация больных, она сопряжена с риском развития послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) в раннем и позднем

послеоперационном периодах.

Нарушениям когнитивных функций после использования общей анестезии в последние годы посвящён ряд публикаций в научной литературе [1, 2].

Реакцию организма на операционную травму и наркоз принято рассматривать как универсальный ответ биологической системы на стрессорное воздействие, связанное с нарушением гомеостаза. Стресс-реакция реализуется в результате активации симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем и сопровождается увеличением секреции стрессорных гормонов [3]. Основной мишенью для большинства современных анестетиков служит центральная нервная система, как наиболее чувствительная к дефициту кислорода, лишённая собственных систем антиоксидантной защиты. Во время наркоза мозговая ткань страдает вследствие прямого воздействия препаратов и опосредованно за счет влияния на основные системы жизнеобеспечения (дыхание, кровообращение).

Имеются данные о негативном влиянии даже среднетерапевтических дозировок средств для общей анестезии, в том числе: фентанила, морфина, галотана, оксибутирата натрия, тиопентала натрия [4, 5].

Эти явления развиваются у 6,8–19,2% пациентов и могут проявляться в течение 10–90 дней, после перенесённой общей анестезии [1]. Причинами таких нарушений могут быть: изменение перфузии мозга и внутричерепного давления под влиянием препаратов общей анестезии [6], гипокания, остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их биодеградации, нарушения реологических свойств крови. Факторами риска развития когнитивных расстройств считаются возраст пациентов, наличие у них сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, наследственная предрасположен-

ность, вид и продолжительность общей анестезии [1, 2].

Значимость ПОКР состоит в ранней диагностике когнитивных расстройств и начала ранней нейропротективной профилактики [5].

Профилактика когнитивных расстройств при проведении хирургических вмешательств с использованием общей анестезии является актуальной проблемой. Представляется перспективным применение для этой цели препарата цитофлавин. Он представляет сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – никотинамида (витамина РР) и рибофлавина моноклеотида (витамина В₂). Препарат обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии. Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня аденозинтрифосфата, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови и стимулирует репаративные процессы [7, 8, 9].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности препарата цитофлавин в профилактике нарушений когнитивных функций у пациентов при лапа-

роскопической холецистэктомии проведённой в условиях общей анестезии.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с неотяжённым неврологическим и психосоматическим анамнезом, которым выполнена плановая ЛХЭ в условиях общей анестезии. В 1-ю группу (контрольную) вошло 30 пациентов, которым цитопротекторная терапия не проводилась, во 2-ю группу (основная) – 30 пациентов, получавших цитопротекторную терапию цитофлавином. Среди включённых в исследование было 47 женщин и 13 мужчин в возрасте от 24 до 60 лет. Исследуемые группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, характеру сопутствующей патологии, продолжительности операции и анестезии. В обеих группах возраст пациентов составил от 24 до 60 лет, преобладали женщины (таблица 1). Длительность общего обезболивания в 1-й группе – $73,3 \pm 4,21$ мин, во 2-й – $83,66 \pm 4,8$ мин, (достоверных различий между группами не выявлено). Всем пациентам проводилась комбинированная общая анестезия с использованием искусственной вентиляции лёгких через фарингиальный катетер I-gel (ФК). Эпизодов гипоксии во время проведения анестезиологического пособия не отмечалось. Существенных изменений артериального давления в интраоперационном периоде не зарегистрировано. Все пациенты были отнесены ко 2-му классу по ASA

и AAA.

Исследование проводилось на 3-х этапах: за один день до операции, на 1-е и на 7-е сутки после операции.

В процессе исследования когнитивных функций использовались следующие методики: краткое исследование психического состояния (Mini-Mental State Examination – MMSE) [10]. Результаты оценивались по общепринятой методике, в соответствии с которой результат 28–30 баллов означал отсутствие когнитивных нарушений. При сумме 24–27 баллов считалось, что когнитивные нарушения являются преддементными, от 20 до 23 баллов – когнитивные нарушения лёгкой степени выраженности, 11–19 баллов – умеренной степени выраженности, 0–10 баллов – тяжёлая деменция. Расстройства высших корковых функций лобной доли выявлялось при помощи батареи лобной дисфункции Frontal Assessment Battery (FAB) [11]. Таким образом, результат теста может варьировать от 0 до 18 баллов; при этом 18 баллов соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Также мы использовали «Тест рисования часов» [12], который отражает зрительно-пространственные и регуляторные расстройства. По заданию врача больной должен нарисовать круг, расположить правильно цифры «как на циферблате часов», нарисовать стрелки, чтобы они указывали время 13 часов 45 минут. В норме задание не вызывает затруднения. Если возникают ошибки, они оцениваются количественно по 10-балльной

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп (M±m)					
показатель группа	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	Пол	
				Муж	Жен
Контрольная группа (n=30)	49,3±1,67	164,03±2,97	84,58±3,9	8	22
Основная группа (n=30)	53,5±1,84	163,7±1,24	80,4±2,25	5	25
p- уровень значимости	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

шкале: при этом оценка теста менее 10 баллов свидетельствует о наличии когнитивных расстройств. Результаты оценивали следующим образом: норма – 10, легкие когнитивные расстройства – 9, умеренные когнитивные нарушения – 8, деменция – <7 баллов. Для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности использовалась проба Шульте [12].

Критериями для исключения из исследования являлись: несогласие пациента участвовать в исследовании, наличие заболеваний ЦНС (в том числе инфекционные, дегенеративные, метаболические, онкологические и др., а также черепно-мозговая травма, эпилепсия и психозы), приём транквилизаторов, антидепрессантов как по назначению врача, так и в порядке самолечения, наличие показаний к нейрохирургической операции, пациенты, ранее подвергавшиеся нейропсихологическому тестированию, наличие нарушений зрения и слуха, алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимость.

Пациенты 2-й группы получали цитофлавин по следующей схеме: за один день до операции, периоперационно и в последующие сутки после операции внутривенно капельно по 10 мл (предварительно препарат разводили в 200 мл 5% раствора глюкозы), затем в течение 4-х дней по 0,25 г (2 таблетки) 2 раза в сутки.

Всем пациентам по общепринятым методикам за один день до операции и на следующие сутки после операции выполнялись клинично-лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, кислотно-основное состояние). В операционной обеспечивался доступ к периферической вене и налаживался неинвазивный газовый и гемодинамический мониторинг систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы (I–II стандартное отведе-

Таблица 2

Средства для наркоза и их дозировки, использованные для общей анестезии

Анестезия	Средство для наркоза	Доза
Общая	Тиопентал натрия	400–500 мг
	Сукцинилхолин	180–300 мг
	Фентанил	0,2–0,4 мг
	Сибазон	10 мг
	Форан	0,5–1 об.%
	Атракуриума бесилат	30–80 мг

ние), пульсоксиметрии, парциального давления углекислого газа аппаратом «PHILIPS».

Для анестезии использовались средства для наркоза в средне-терапевтических дозировках (табл. 2).

Всем пациентам после осмотра анестезиолога назначалась премедикация: сибазон 10 мг на ночь и за 30–40 минут до операции с атропином в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно. Для обеспечения проходимости дыхательных путей и искусственной вентиляции легких применялся ФК одноразового использования. В операционной после подготовки ФК к работе и преоксигенации пациентов через лицевую маску наркозно-дыхательного аппарата «МК-1-2», преиндукции сибазоном в дозе 10 мг, разведенного в 10 мл 0,9% NaCl и фентанилом в дозе 0,05 мг; индукции внутривенным введением 1% раствора тиопентала натрия в дозе $438,7 \pm 15,27$ мг в контрольной и $443,3 \pm 8,88$ мг в основной группе ($p > 0,05$) до засыпания и миоплегии сукцинилхолином $199,37 \pm 6,73$ мг и $198 \pm 5,7$ мг в контрольной и основной группе соответственно ($p > 0,05$), проводили установку ФК в условиях тотальной миоплегии по методике А. Brain. Поддержание анестезии проводили закисно-кислородной смесью с фораном 0,5–1 об.%, при потоке свежих медицинских газов по методу «Minimal Flow Anesthesia» (минимальный поток <1 л/

мин). Минимальная альвеолярная концентрация составляла 1,1. Анальгезию осуществляли введением фентанила в дозе $0,27 \pm 0,013$ мг в контрольной и $0,27 \pm 0,016$ мг в основной группе соответственно ($p > 0,05$). Интраоперационная миоплегия осуществлялась внутривенным введением релаксантов недеполяризующего типа действия атракуриума бесилата в дозе 0,4–0,5 мг/кг однократно, поддержание анестезии – 1/3 дозы. Во время анестезии проводилась инфузия кристаллоидных растворов со скоростью 8–10 мл/кг/час. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом МК-1-2, по полузакрытому контуру. В режиме IPPV (вентиляция под перемежающимся положительным давлением), дыхательный объём устанавливался из расчёта 6–8 мл/кг, число дыхательных движений 12–14 в мин. За 10–15 мин до завершения операции прекращали подачу ингаляционных анестетиков и после самостоятельного восстановления дыхания и возможности пациента выполнять команды, ФК удаляли. При сравнении показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния и сатурации на этапах исследования достоверных различий не выявлено. На этапах анестезии выше приведен-

ные показатели на фоне искусственной вентиляции лёгких оставались стабильными, не было достоверных различий их значений, что отражает адекватную вентиляцию.

За время поддержания анестезии в исследуемых группах достоверных различий в показателях гемодинамики на этапах проведённого исследования не было выявлено ($p > 0,05$).

Статистическая обработка результатов произведена на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0. Полученные данные проанализированы с вычислением среднеарифметической (M), стандартной ошибки (m) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения параметрических (количественно нормально распределённых признаков) в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи нормально распределённых количественных признаков применяли параметрический метод корреляционного анализ Пирсона.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения когнитивных

Таблица 3

Оценка эффективности воздействия препарата цитофлавин на когнитивные функции у пациентов при лапароскопической холецистэктомии в условиях общей анестезии

Тест	Этапы исследования					
	Контрольная группа (n=30) (M±m)			Основная группа (n=30) (M±m)		
	До операции	1-е сутки после операции	7-е сутки	До операции	1-е сутки после операции	7-е сутки
MMSE, балл	24,8±0,24	22,15±0,43*	23,3±0,36**	24,63±0,25	23,6±0,33*	24,23±0,33***
FAB, балл	16,46±0,22	14,56±0,43*	15,76±0,34**	16,53±0,22	15,5±0,42*	15,7±0,34**
Рисование часов, балл	6,93±0,32	4,93±0,37*	5,86±0,33**	6,86±0,32	5,86±0,31*	6,75±0,36**
Шульте, с	44,29±2,17	46,6±1,78	47,86±1,7	57,93±9,02	48,4±1,63	43,9±1,58**

* $p < 0,001$ достоверные различия по сравнению с этапом до операции;

** $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению с этапом до операции;

*** $p > 0,05$ различия недостоверны по сравнению с этапом до операции

функций в исследуемых группах до и после проведения ЛХЭ в условиях общей анестезии по показателям тестов MMSE, батареи лобной дисфункции, теста рисования часов и пробе Шульте представлена в табл. 3.

Оценка когнитивных функций по краткой шкале психического статуса (MMSE) за один день до операции в исследуемых группах составила 24,8 баллов в 1-й группе и 24,63 балла во 2-й группе. После проведения лапароскопической холецистэктомии в условиях общей анестезии у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось ухудшение показателей на 10,7% и 4,18% соответственно. На 7-е сутки после операции у пациентов обеих групп эти показатели составили 23,3 и 24,23 баллов соответственно.

Среди обследованных пациентов по тесту «батарея лобной дисфункции (FAB)» у пациентов 2-й группы, получавших цитофлавин, нарушение показателей когнитивных функций после операции наблюдалось на 6,23%, а в 1-й группе на 11,54%. Выявлены достоверные различия по сравнению с этапом до операции ($p < 0,001$). При оценке когнитивных функций на 7-е сутки после операции, показатели частоты нарушений когнитивных расстройств улучшились по сравнению с этапом после операции на 3,94% в 1-й группе и на 4,93% во 2-й группе.

Оценка когнитивных функций по тесту рисования часов за один день операции показала следующие результаты: в 1-й группе 6,93 балла, во 2-й – 6,86 балла. На следующие сутки после операции имелась тенденция к снижению этих показателей на 28,8% и 14,58% соответственно. На 7-е сутки после операции у пациентов, принимавших цитофлавин, наблюдалось улучшение этих показателей до 6,75 баллов, а у пациентов, которые не получали цитофлавин – до 5,86 баллов соответственно ($p < 0,001$).

Для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности использовалась проба Шульте. Среднее время работоспособности в исследуемых группах до и после операции составило 46,6 с в 1-й и 48,4 с во 2-й группе. В первые сутки после операции у пациентов 1-й группы наблюдалось улучшение показателей работоспособности на 5%, когда во 2-й группе ухудшение показателей не наблюдалось. На 7-е сутки после операции показатели работоспособности по пробе Шульте составили 47,86 с в 1-й и 43,9 с во 2-й группе соответственно ($p < 0,001$).

Межгрупповые различия среднего времени тестирования по тесту Шульте в наблюдаемых группах в дооперационном периоде были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Статистически значимой корреляционной зависимости между возрастом пациентов и показателями когнитивных функций по шкале FAB и MMSE в 1-й группе на следующие сутки после операции не зафиксировано ($r_{FAB} = -0,18$; $p > 0,05$; $r_{MMSE} = -0,15$; $p > 0,05$). Однако во 2-й группе зафиксирована умеренная обратная корреляционная зависимость между возрастом пациентов и показателями когнитивных функций по шкале MMSE ($r_{MMSE} = -0,65$; $p < 0,001$) (рис. 1), а по шкале FAB такой зависимости не зафиксировано ($r_{FAB} = -0,26$; $p > 0,05$).

У пациентов 2-й группы при исследовании когнитивных функций после операции выявлена обратная корреляционная зависимость между возрастом и выполнением теста рисования часов ($r = -0,38$; $p < 0,05$), когда у пациентов 1-й группы такой зависимости не выявлено ($r = 0,15$; $p > 0,05$).

Корреляционный анализ также показал, что у пациентов 1-й группы степень обратной корреляционной зависимости между длительностью общей анестезии и

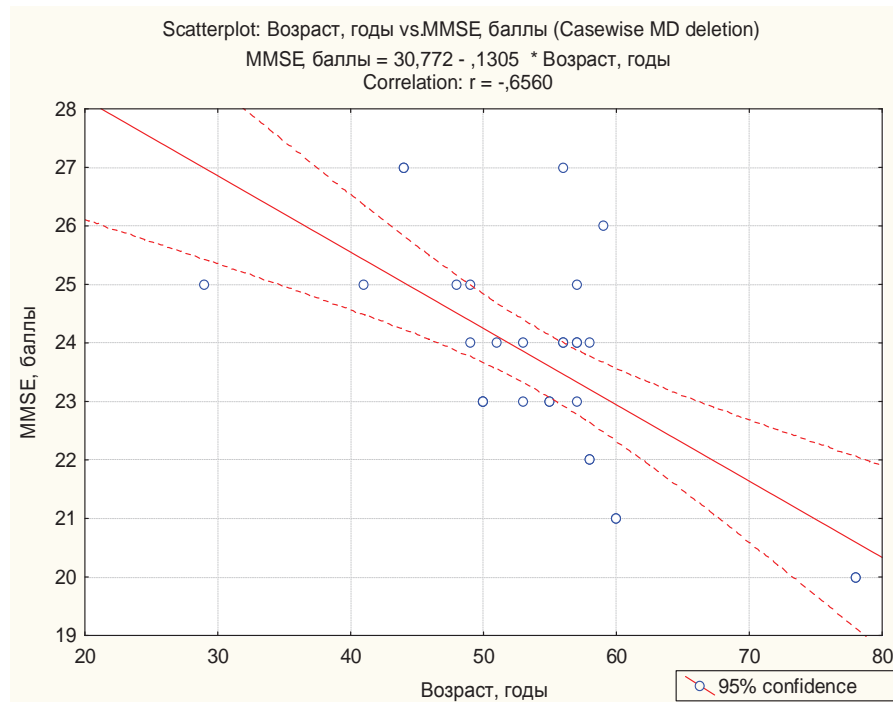


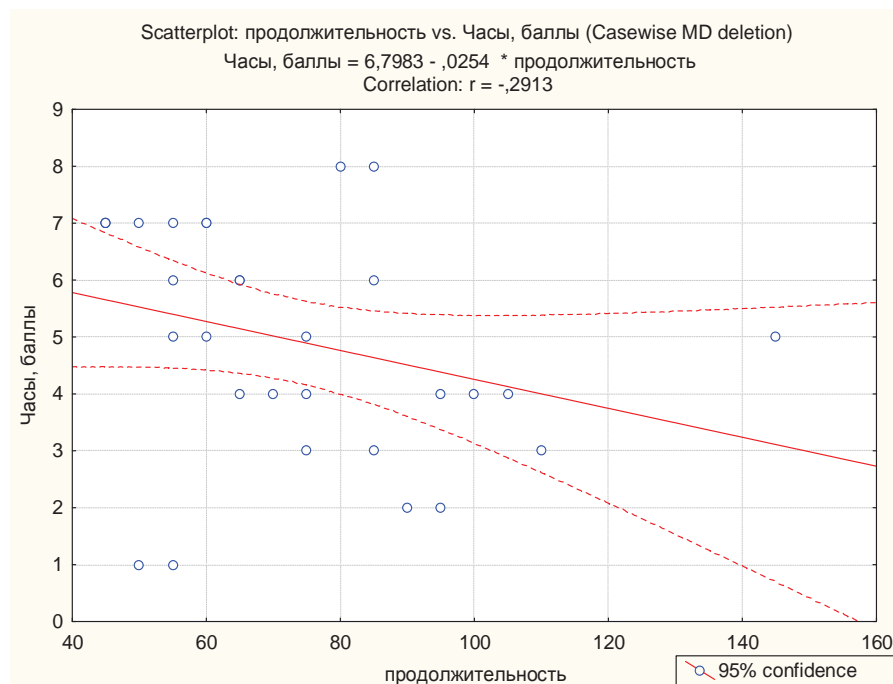
Рис. 1. Корреляционная зависимость между возрастом пациентов 2-й группы и выполнением теста MMSE (баллы)

выполнением теста рисования часов ($r = -0,29$; $p < 0,05$) (рис. 2) была статистически значимой по сравнению с пациентами 2-й группы ($r = 0,268$; $p > 0,05$). Статистически значимой корреляционной зависимости

между длительностью общей анестезии и выполнением тестов FAB, MMSE (по балльной шкале) у пациентов исследуемых групп не найдено ($p > 0,05$).

Как показали проведённые нами ис-

Рис. 2. Корреляционная зависимость между продолжительностью проведения общей анестезии у пациентов 2-й группы и выполнением теста рисования часов (баллы)



следования, препарат цитофлавин снижает выраженность когнитивных расстройств. Учитывая тенденцию к снижению когнитивных расстройств в послеоперационном периоде, необходимо проводить профилактику когнитивных расстройств цитофлавином у пациентов перед выполнением лапароскопической холецистэктомии в условиях общей анестезии.

Таким образом, применение цитофлавина по следующей схеме: внутривенно капельно по 10 мл, за один день до операции, периоперационно и в 1-е сутки после операции, затем по 0,25 г (2 таблетки) 2 раза в сутки в течение 4-х дней, снижает выраженность расстройств когнитивных функций.

Выводы

1. ЛХЭ в условиях общей анестезии сопровождается изменением когнитивных функций.

2. Назначение цитофлавина перед выполнением ЛХЭ показало его эффективность в профилактике когнитивных расстройств у пациентов перед выполнением лапароскопической холецистэктомии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шнайдер, Н. А. Постоперационная когнитивная дисфункция / Н. А. Шнайдер // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 37-43.
2. Шнайдер, Н. А. Биохимические и молекулярные механизмы патогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции / Н. А. Шнайдер, А. Б. Салмина // Невролог. журн. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 41-47.
3. Ancelin, M. L. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observation / M. L. Ancelin, G. De Roquefeuil, K. Ritchie // Rev. Epidemiol. Sante Publ. – 2000. – Vol. 48, N 5. – P. 459-472.
4. Гаврилова, С. И. Опыт клинического применения танакана при лечении синдрома мягкого когнитив-

ного снижения / С. И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 10. – С. 42-46.

5. Яхно, Н. Н. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) / Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 41-46.

6. Давыдова, Н. С. Возможные критерии прогноза нарушения мозгового кровообращения при анестезии / Н. С. Давыдова // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 232-234.

7. Агафьина, А. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) / А. Агафьина, А. Коваленко, С. Русянцева // Врач. – 2006. – № 1. – С. 60-65.

8. Багненко, С. Ф. Применение цитофлавина в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / С. Ф. Багненко // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 29-32.

9. Ливанов, Г. А. Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами / Г. А. Ливанов, Х. В. Батоцарева, С. И. Глушков // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 60-63.

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

11. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 5. – P. 1621-1626.

12. Блейхер, В. М. Клиническая патопсихология: руководство для врачей и клин. психологов / В. М. Блейхер, И. В. Крук, С. Н. Боков. – М.: Рос. акад. образования, Моск. психолого-социал. ин-т, 2002. – 511 с.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83,
Белорусский государственный
медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
тел.: +375 17 212-65-99,
e-mail: kostrova-81@tut.by,
Кострова Е.М.

Поступила 23.02.2009 г.