

## ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.В. Соленкова, А.А. Поддубская, А.Ю. Лубнин, Д.А. Мощев, Н.А. Дзюбанова

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва

*Цель исследования* — изучение характера когнитивных изменений в раннем послеоперационном периоде после спинальных нейрохирургических операций. *Материалы и методы.* Исследование проведено у 80 пациентов, прооперированных по поводу патологии позвоночника и спинного мозга. Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов в возрасте моложе 60 лет (средний возраст  $42 \pm 11,6$ ), 2-ю группу составили 40 пациентов в возрасте 60 лет и старше (средний возраст  $68 \pm 9,77$ ). В качестве анестезиологического обеспечения использовали различные методики анестезии. Нейропсихологическое исследование проводилось по единому клиническому протоколу до операции и на 5–7-е сут после операции. Анализировали: длительность анестезии, состояние гемодинамики, методику анестезии и вид используемого анестетика, мониторинг глубины анестезии с помощью BIS-технологии. *Результаты.* У пациентов 2-й группы ( $\geq 60$  лет) выявлены когнитивные расстройства, проявляющиеся в нарушении блока рабочей памяти и регуляторных функций, усугубляющиеся в послеоперационном периоде. При анестезии средней продолжительности ( $< 200$  мин) значимых различий показателей тестов до и после операции не получено. Длительная анестезия ( $\geq 200$  мин) оказывает отрицательное влияние на когнитивные функции по результатам теста на рабочую память и MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций). При сравнении вида анестетика более выраженное снижение нейродинамических показателей и баллов по MoCA наблюдается при методике тотальной внутривенной анестезии пропофолом по сравнению с ингаляционной анестезией.

- **Ключевые слова:** когнитивные функции, спинальная патология, нейрохирургические вмешательства, послеоперационная когнитивная дисфункция

**Для корреспонденции:** Лубнин Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва; e-mail: lubnin@nsi.ru

## DYNAMICS OF COGNITIVE FUNCTIONS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER SPINAL NEUROSURGICAL OPERATIONS

A.V. Solenkova, A.A. Poddubskaya, A.Yu. Lubnin, D.A. Moshchev, N.A. Dzyubanova

“National Medical Research Center of Neurosurgery” named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

The aim of the study was to study cognitive changes in the early postoperative period after spinal neurosurgical operations. *Material and methods.* 80 patients were operated with spinal pathology. The patients were divided into two groups: the 1st group consisted of 40 patients under the age of 60 (mean age  $42 \pm 11.6$ ), the second group consisted of 40 patients aged 60 years and older (mean age was  $68 \pm 9.77$ ). Various methods of anesthesia were used in the work. Neuropsychological examination in accordance with the general clinical protocol before the operation and 5–7 days after the operation. The following factors for evaluation were chosen: duration of anesthesia, hemodynamics, anesthesia method and type of anesthetic, monitoring of the depth of anesthesia using BIS technology. *Results.* Patients  $\geq 60$  years before the operation had cognitive changes in working memory and regulatory functions aggravated in the postoperative period. With short anesthesia ( $< 200$  minutes), significant differences in test results before and after surgery were not obtained. Prolonged anesthesia ( $\geq 200$  minutes) has negative effects on cognitive functions based on the results of the working memory test and MOCA. A greater decrease in neurodynamic parameters and MOCA scores is observed with the intravenous propofol anesthesia compared with an inhaled anesthesia with sevoflurane.

- **Keywords:** cognitive functions, spinal pathology, spinal operations, postoperative cognitive dysfunction

**For correspondence:** Lubnin Andrei Yurevich — MD, Professor, head of Department of anaesthesiology and intensive care unit “National Medical Research Center of Neurosurgery” named after Ac. N.N. Burdenko Ministry of Health of Russian Federation, Moscow; e-mail: lubnin@nsi.ru



**Введение.** По данным различных исследований, длительно существующий интенсивный болевой синдром несет риски негативного влияния на когнитивные функ-

ции — память, внимание, нейродинамические показатели, мышление, праксис, гнозис [1–4]. Пациенты, нуждающиеся в лечении хронической боли, часто сообщают о труд-

ностях с памятью, концентрацией, снижении умственной работоспособности, что естественно влечет за собой ухудшение настроения и общего самочувствия, проблемы на работе, развитие тревоги и депрессии [1, 2]. Длительные выраженные болевые синдромы значительно ухудшают бытовую и социальную адаптацию пациента, что, безусловно, отрицательно влияет на когнитивные функции (КФ). Проведенный метаанализ, в рамках рекомендаций Cochrane and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews и Meta-Analyses (PRISMA), касающийся функционирования блока рабочей памяти, показал, что у людей с хронической болью поведенческие результаты отражают значимые изменения по блоку рабочей памяти и эффективности работы по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых [5]. Структурные и функциональные патологические изменения при хроническом болевом синдроме возникают в ответ на стойкую ноцицептивную импульсацию, что может оказывать негативное влияние на состояние когнитивных функций.

Общая анестезия рассматривается как фактор ускоренного риска снижения КФ и развития болезни Альцгеймера, но этот вопрос в настоящее время остается открытым. Частота развития когнитивных нарушений и послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) в раннем послеоперационном периоде составляет, по данным разных авторов, от 18 до 60 % [6–8]. ПОКД представляет собой комплексную проблему, состоящую из факторов риска самого пациента и многочисленных факторов интра- и послеоперационного периодов. Среди основных причин развития когнитивных нарушений послеоперационного периода рассматриваются влияние анестетиков, продолжительность и глубина анестезии, а также микроэмболии, нарушение перфузии головного мозга и системный воспалительный ответ (СВО) [9–10].

**Цель исследования** — оценка состояния когнитивных функций у больных с хроническим болевым синдромом в спине, изучение характера когнитивных изменений в раннем послеоперационном периоде после нейрохирургических операций на позвоночнике и спинном мозге, а также различных факторов, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции.

**Материалы и методы.** Методы экспериментально-психологического исследования были обсуждены и одобрены этическим комитетом центра. В настоящее проспективное исследование вошли 80 пациентов, оперированных по поводу различной патологии позвоночника и спинного мозга. Критерием включения в исследование были пациенты старше 18 лет с хроническим болевым синдромом в спине, находящиеся на оперативном лечении. Из исследования были исключены пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, психическими заболеваниями, хронической алкогольной или наркотической зависимостью. Для выполнения задач исследования больные были разделены на две группы, сопоставимые по всем антропометрическим показателям и дооперационному болевому синдрому, кроме возраста. В 1-ю группу вошли 40 пациентов в возрасте моложе 60 лет (средний

возраст  $42 \pm 11,6$ ). Вторую группу составили 40 пациентов в возрасте 60 лет и старше (средний возраст  $68 \pm 9,77$ ). Для исследования когнитивных функций использовались методы экспериментально-психологического тестирования. До операции и на 7-е сутки после операции все пациенты были обследованы по следующим шкалам: батарея лобной дисфункции (FAB, Frontal Assessment Battery), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест Векслера (WMS Digit Span), таблицы Шульте, оценка депрессии по шкале HADS. Критерием исключения из исследования были данные по MoCA менее 15 баллов и FAB менее 12 баллов, указывающие на наличие деменции. При обработке данных по этим критериям было исключено из исследования 6 человек, также были исключены 4 пациента с высокими показателями по HADS — более 20 баллов до операции, которые нуждались в специализированном психиатрическом лечении. При оценке когнитивных функций в послеоперационном периоде ПОКД верифицировали по ухудшению результатов тестов не менее чем на 10 % по сравнению с исходными данными и на  $\geq 1$  стандартное отклонение по сравнению с дооперационными показателями.

В качестве анестезиологического обеспечения использовали различные методики анестезии (табл. 1).

В ходе анестезии и операции мониторировали ЭКГ, АД неинвазивным и инвазивным методом, пульсовую оксиметрию, капнографию, температуру тела с помощью монитора фирмы Philips (Netherlands). Анализировались следующие показатели: методика анестезии и вид используемого анестетика, длительность анестезии, состояние гемодинамики, наличие и длительность эпизодов гипотензии и гипертензии, мониторинг глубины анестезии (эпизоды поверхностной или, наоборот, излишне глубокой анестезии) с помощью BIS-технологии, болевой синдром по визуально-аналоговой шкале ВАШ. При мониторинге глубины анестезии в статистические данные включали эпизоды поверхностной или излишне глубокой анестезии продолжительностью более 5 минут на протяжении всей анестезии. Для исследования влияния фактора анестетика на послеоперационный когнитивный статус были выделены 2 основные методики анестезии, применяемые в клинике при данной патологии: тотальная внутривенная анестезия (ТВА) пропофолом и общая ингаляционная анестезия (ОИА) севофлураном. Введение в анестезию осуществляли болюсным введением мидазолама ( $0,04-0,1$  мг/кг), пропофола ( $1-2$  мг/кг) и фентанила ( $5-7$  мкг/кг). В дальнейшем больные с ТВА ( $n = 20$ ) получали инфузию пропофола  $2-4$  мг/кг/ч и фентанила  $0,16 \pm 0,7$  мг/ч. При другой методике проводили ингаляционную анестезию ( $n = 20$ ) севофлураном в концентрации  $0,5-0,8$  МАК в течение всего оперативного вмешательства и фентанила  $0,16 \pm 0,7$  мг/ч ИВЛ-аппаратом Drager Primus по полузакрытому контуру, в режиме IPPV в условиях нормовентиляции  $FiO_2 0,4-0,5$ , с контролем концентрации газов ( $O_2$ ,  $EtCO_2$ ) на входе и на выдохе.

**Характеристика нейропсихологических тестов, использовавшихся для оценки когнитивных функций пациентов:**

Таблица 1

## Распределение по нейрохирургической патологии и методикам анестезии

Методы анестезии	Нейрохирургическая патология					
	Грыжи межпозвонковых дисков		Стенозы позвоночного канала		Опухоли позвоночника и спинного мозга	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ТВА пропофол ( $n = 20$ )	6	2	2	3	4	3
ОИА пропофол + севоран ( $n = 20$ )	5	2	2	4	5	2
ТВА пропофол + ЭА (помпа) ( $n = 26$ )	—	—	6	16	4	—
ТВИА пропофол + $N_2O$ ( $n = 9$ )	2	1	2	—	2	2
ТИА ксенон ( $n = 5$ )	—	1	—	2	—	2
Итого ( $n = 80$ )	19		39		22	

1-я группа — пациенты < 60 лет; 2-я группа — пациенты  $\geq 60$  лет.

ТВА пропофол + ЭА (помпа) — в п/о периоде эпидуральная анальгезия в течение 3 сут.

ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ОИА — общая ингаляционная анестезия; ЭА — эпидуральная анестезия; ТВИА — ...;

ТИА — тотальная ингаляционная анестезия.

1. *MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций). Состоит из 8 субтестов и оценивает 5 высших психических функций: внимание, память (запоминание и отсроченное воспроизведение), речь, мышление, зрительно-пространственные функции, а также ориентацию во времени, месте и личной ситуации.*
2. *Тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span). Используется для оценки объема кратковременной вербальной памяти.*
3. *Таблицы Шульте. Применяются для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей психической деятельности. В нашей работе использовались два коэффициента — эффективность работы (среднее арифметическое от 5 показателей времени выполнения каждого субтеста) и психическая устойчивость (в норме необходимо значение коэффициента 1,0 или меньше; чем он выше — тем хуже психическая устойчивость).*
4. *FAB (батарея лобной дисфункции). Применялась для оценки регуляторных функций префронтальных отделов головного мозга, также данная шкала используется для скрининга деменции с преимущественным поражением префронтальных структур.*

**Статистика.** Все полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с помощью пакета программ SPSS Statistics 16.0. Для оценки достоверности различий между выборками использовали параметрический  $t$ -критерий Стьюдента при сравнении независимых групп, непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни для (зависимых) связанных выборок, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

**Результаты исследования.** Все исследуемые пациенты до операции имели выраженный болевой синдром ( $> 6$  баллов по ВАШ). В целом по выборке для сравнения когнитивных функций пациентов до и после операции

на спинном мозге или позвоночнике использовался непараметрический критерий двух зависимых выборок Т-Вилкоксона. Значимые различия ( $p < 0,05$ ) были получены только по показателю MoCA, который оценивает общий когнитивный профиль, что указывает на наличие послеоперационных изменений когнитивных функций.

При сравнении показателей когнитивных функций пациентов до операции и в послеоперационном периоде были выявлены следующие особенности. Жалобы на ухудшение когнитивных функций до операции (снижение памяти и внимания) предъявляли 57,9 % пациентов во 2-й группе ( $\geq 60$  лет) больных. Следует отметить, что до операции 22 человека в этой группе уже имели сниженные баллы по методике FAB ( $\leq 16$ ), 16 человек выполняли тест на рабочую память (Digit Span) ниже нормы и 18 пациентов имели тест оценки когнитивных функций MoCA с результатом ниже 26 баллов. В целом результаты исследования до операции указывают на наличие легких и средних когнитивных нарушений у 67 % больных этой возрастной группы. В 1-й группе больных, возраст которых был моложе 60 лет, только у 8,1 % пациентов присутствовали аналогичные жалобы. У 7 человек до операции отмечалось снижение показателей по FAB  $< 17$ , у 8 — выполнение теста Digit Span ниже нормы и у 6 человек результаты выполнения теста MoCA были ниже 26 ( $n > 26$ ). В целом по группе в возрастной категории до 60 лет различные когнитивные нарушения до операции имели 17,5 % человек.

Для изучения влияния возрастного фактора на выполнение пациентами нейропсихологических тестов после операции применялся однофакторный дисперсионный анализ, который показал статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние фактора возраста на послеоперационные показатели шкалы MoCA и коэффициента психической устойчивости теста таблиц Шульте как до операции, так и после операции (табл. 2, рис. 1). Во 2-й группе при применении непараметрического критерия Т-Вилкоксона для зависимых групп были получены статистически значимые различия выполнения пациентами тестов рабо-

Таблица 2

## Сравнительный анализ статистических показателей состояния когнитивных функций у пациентов до и после операции

Критерий	FAB п/о	DS п/о	STWE п/о	STP п/о	MoCA п/о	FAB д/о	DS д/о	STWE д/о	STP д/о	MoCA д/о
Mann—Whitney U	373,00	56,00	291,00	413,50	291,50	327,50	96,50	279,00	390,50	398,50
Wilcoxon W	808,00	309,00	1,152	1,234	756,50	823,50	372,50	1,140	643,50	881,50
Z	-3,359	-2,499	-2,057	-0,096	-4,343	-4,150	-1,11	-2,363	-0,579	-3,369
Asymp. Sig. (2-tail.)	0,001**	0,012*	0,038*	0,921	0,000**	0,000**	0,266	0,013*	0,562	0,001**

Различия между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

FAB — батарея лобной дисфункции; DS — тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span); таблицы Шульте для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей; STP — эффективность работы, STWE — показатели психической устойчивости; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

чей памяти и общего когнитивного профиля (WMS-III DS и MoCA) до и после операции.

После операции во 2-й группе ( $\geq 60$  лет) у 32,5 % пациентов ухудшилось более чем на 10 % выполнение теста MoCA ( $p < 0,05$ ). Показатели по методике FAB после операции остались на том же уровне или незначительно ухудшились. В 1-й группе при применении непараметрического критерия Т-Вилкоксона статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ) выполнения пациентами тестов до и после операции было получено только по батарее лобной дисфункции (см. рис. 1). Однофакторный дисперсионный анализ не показал наличия влияния возрастного фактора ни на один исследуемый признак. В послеоперационном периоде 17,5 % пациентов в 1-й группе снизили свои показатели более чем на 10 % при выполнении методик FAB и теста MoCA. Следует отметить, что после операции в 1-й группе ( $< 60$  лет) 13 % пациентов значительно улучшили свои показатели по тесту MoCA, чего не наблюдалось у пациентов 2-й группы. Это было связано со значительным регрессом болевого синдрома, который имел место до операции. Следует отметить также неустойчивость внимания и достаточно высокую тормозимость следов памяти у тех больных, чьи результаты исходно были на границе с нормой или ниже.

## Длительность анестезии

Для изучения влияния фактора длительности анестезии в группах на исследуемые признаки выполнения тестов применялся непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни для связанных выборок и однофакторный дисперсионный анализ. В целом по выборке не получено значимого влияния длительности анестезии на результат выполнения тестов. Однако для более подробного изучения были выделены две переменные — длительность анестезии  $< 200$  мин и длительность анестезии  $\geq 200$  мин, по которым производился статистический анализ (табл. 3).

При анестезии  $< 200$  мин значимых различий показателей выполнения тестов до и после операции не получено. При анестезии  $\geq 200$  мин получено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) результатов теста на рабочую память, нейродинамические показатели (критерии эффективности работы по таблицам Шульте) и теста MoCA (рис. 2, а, б). В основном длительный наркоз ухудшал состояние мнестических функций, как в сфере снижения объема, так и в сфере отсроченного воспроизведения (см. табл. 3). Полученные нами данные согласуются с данными Moller и Rasmussen и соавт., которые отмечают значительное увеличение частоты ПОКД после больших

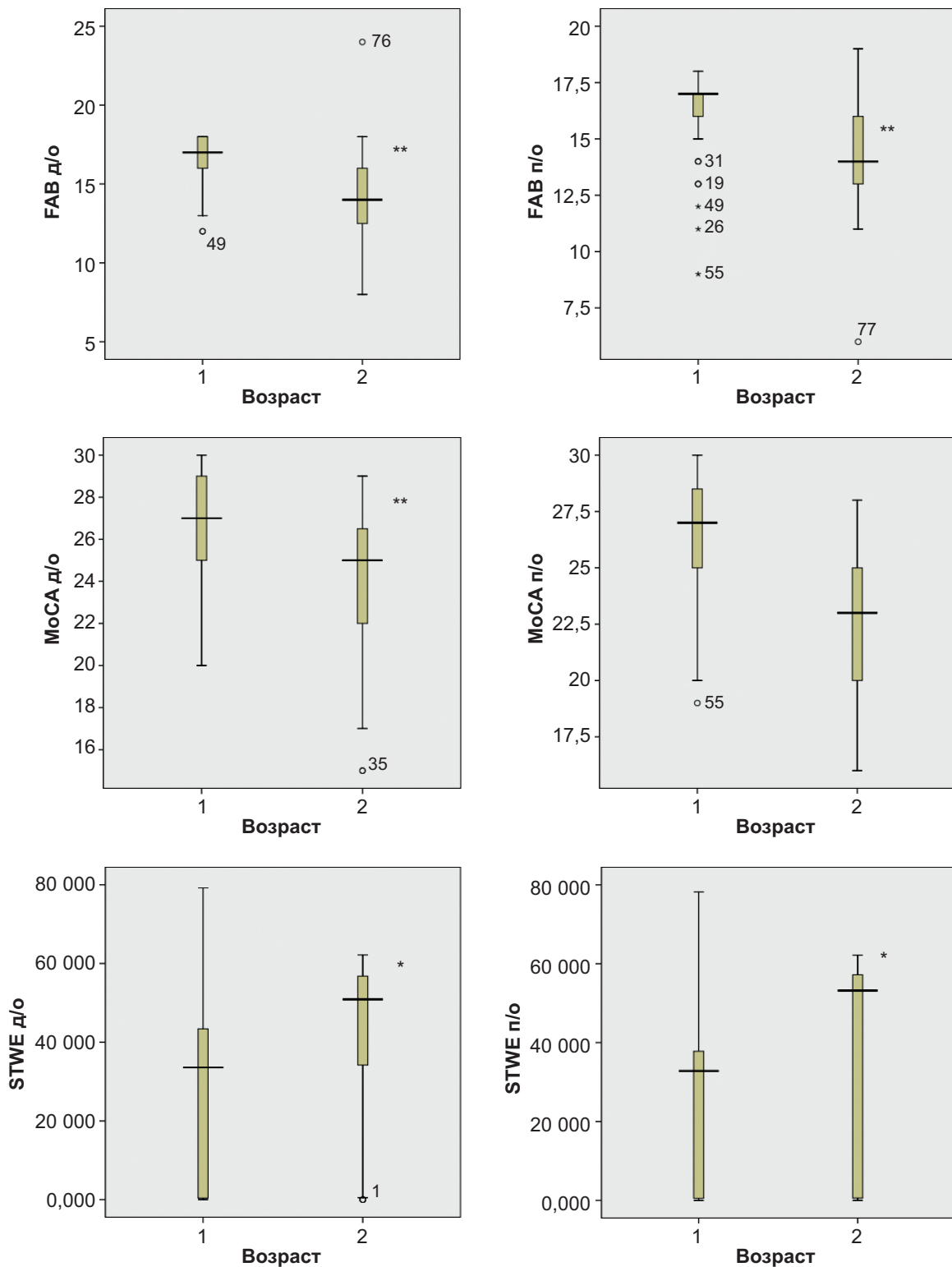
Таблица 3

## Влияние фактора длительности анестезии на исследуемые показатели

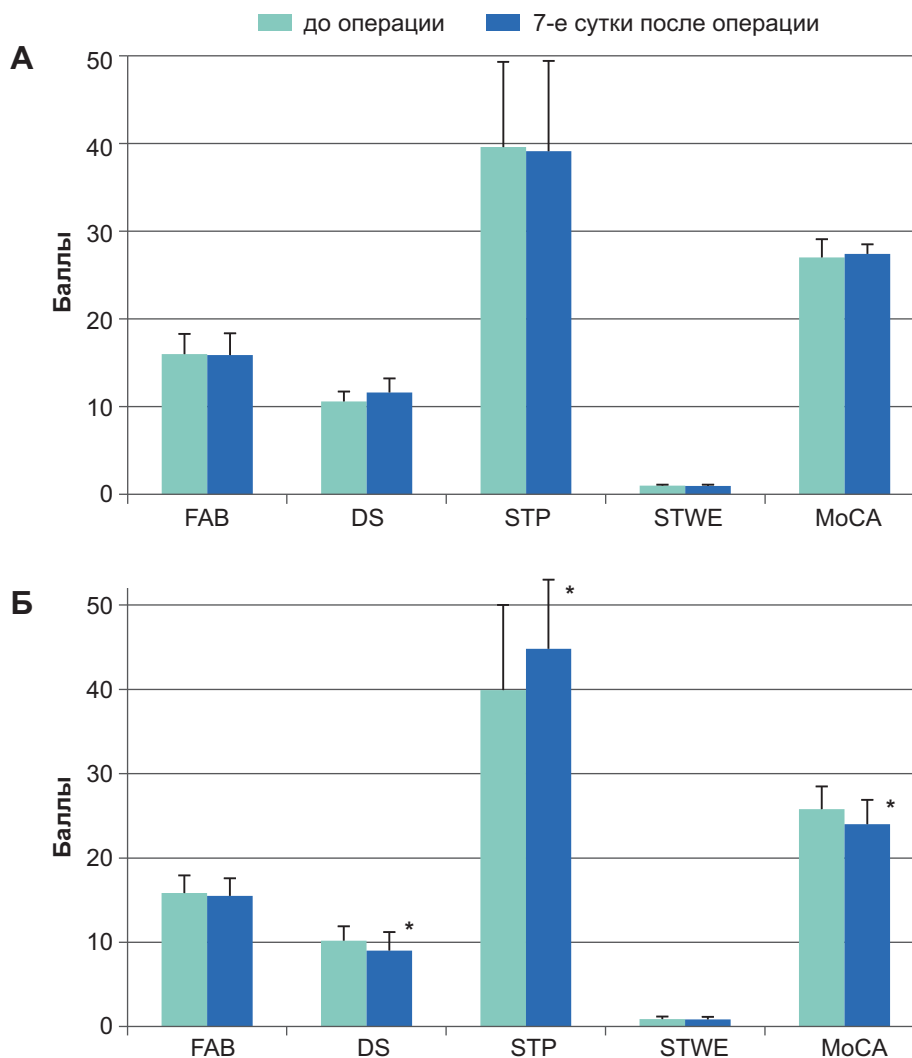
Измеряемые параметры	FAB д/о	DS д/о	STP д/о	STWE д/о	MoCA д/о
	FAB п/о	DS п/о	STP п/о	STWE п/о	MoCA п/о
Общее время анестезии $< 200$ мин	16,0	10,6	39,6	1	27
	15,86	11,6	39,1	0,95	27,4
Общее время анестезии $\geq 200$ мин	15,85	10,1	39,9	0,9	25,8
	15,5	9,0	44,8	0,86	24,0
Z	-0,082 <sup>a</sup>	-2,415 <sup>a</sup>	-2,103 <sup>a</sup>	-0,510 <sup>b</sup>	-3,229 <sup>a</sup>
Критерий Вилкоксона	0,902	*0,017	*0,041	0,685	*0,000

\*  $p < 0,05$ .

DS — тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span); FAB — батарея лобной дисфункции; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; таблицы Шульте для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей; STP — эффективность работы, STWE — показатели психической устойчивости.



**РИС. 1.** Динамика показателей состояния когнитивных функций у пациентов среднего и пожилого возраста до и после операции  
 1 — 1-я группа (< 60 лет); 2 — 2-я группа (≥ 60 лет); FAB — батарея лобной дисфункции; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; STWE — показатели психической устойчивости (таблицы Шульте).  
 Различия между группами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$



**РИС. 2.** Влияние фактора длительности анестезии на показатели состояния когнитивных функций:  
*a* — анестезия менее 200 мин (среднее время  $146 \pm 14$  мин); *б* — анестезия более 200 мин (среднее время  $324 \pm 46$  мин)  
 FAB — батарея лобной дисфункции; DS — тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span); таблицы Шульце для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей; STP — эффективность работы, STWE — показатели психической устойчивости; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.  
 \*  $p < 0,05$  по сравнению с дооперационными значениями

и продолжительных операций: 26–33 % по сравнению с 7 % для малой хирургии [6, 11–12].

### Влияние фактора глубины анестезии на состояние когнитивных функций по показателям BIS-мониторинга

Для оценки влияния фактора глубины анестезии, измеряемого по показателям BIS-мониторинга, на состояние когнитивных функций в послеоперационном периоде применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Последовательно изучалось влияние BIS в интервалах 20–40, BIS 41–60 и BIS 61–80, в статистические данные включали эпизоды поверхностной или излишне глубокой анестезии продолжительностью более 5 минут.

Фактор BIS 20–40 оказывает статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационный коэффициент психической устойчивости теста таблиц Шульце.

Фактор BIS 41–60 оказывает влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационные результаты тестов рабочей памяти.

Фактор BIS 61–80 оказывает влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационные результаты теста MoCA и слабое влияние ( $p = 0,06$ ) на результаты теста на лобную дисфункцию (табл. 4).

### Влияние фактора выбора анестетика на послеоперационное состояние когнитивных функций

В клинических исследованиях мы не можем достоверно отделить эффект анестетика от многочисленных факто-

Таблица 4

**Влияние глубины анестезии (по показателям BIS-мониторинга) на состояние когнитивных функций у пациентов в послеоперационном периоде**

Измеряемые параметры		FAB д/о	DS д/о	STP д/о	STWE д/о	MoCA д/о
		FAB п/о	DS п/о	STP п/о	STWE п/о	MoCA п/о
BIS 20–40	F	0,949	0,796	0,774	3129	0,884
	<i>p</i>	0,528	0,689	0,689	0,001*	0,602
BIS 41–60	F	1,210	2,015	0,697	0,932	1,207
	<i>p</i>	0,280	0,02*	0,84	0,58	0,281
BIS 61–80	F	1,837	1,169	0,464	1,575	2,053
	<i>p</i>	0,06*	0,321	0,95	0,117	0,022*

\*  $p < 0,05$ , однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

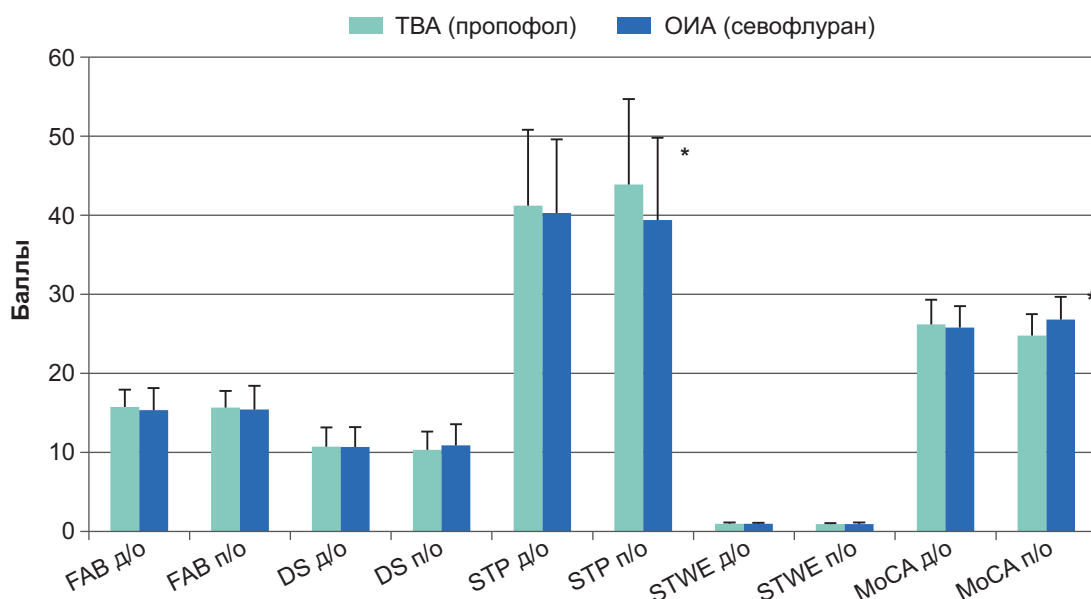
FAB — батарея лобной дисфункции; DS — тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span); MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; таблицы Шульте для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей: STP — эффективность работы, STWE — показатели психической устойчивости.

ров риска интра- и послеоперационного периодов, оказывающих влияние на формирование ПОКД. Тем не менее при оценке влияния фактора выбора анестетика нами были получены значимые различия состояния когнитивных функций в послеоперационном периоде у пациентов, получавших только пропофол (ТВА) и пропофол с севофлураном (ОИА). Для оценки достоверности различий между этими методиками анестезии, а именно тотальной внутривенной анестезией ТВА (пропофол) и общей ингаляционной анестезией ОИА (севофлуран), использовался непараметрический критерий Манна—Уитни для несвязанных выборок, критерий Вилкоксона для оценки различий в признаке внутри одной группы, а также параметрический *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Достоверных различий до операции по результатам выполнения тестов у пациентов не выявлено. До операции снижение когнитивных функций, преимущественно в сфере памяти и внимания, было выявлено у 6 человек с методикой ТВА (пропофол) и у 6 человек с ОИА (севофлуран). При обследовании на 7-е сутки после операции по MoCA было получено снижение когнитивных показателей более чем на 10 % от исходного у 7 (35 %) человек при применении методики ТВА (пропофол) и у 3 (15 %) человек с методикой ОИА (севофлуран). После операции получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между методиками анестезии по результатам теста MoCA и при выполнении исследования по таблицам Шульте (критерии эффективности работы). По средним значениям видно, что до операции более высокий балл был при ТВА, чем у ОИА —  $26,1 \pm 0,83$  и  $25,8 \pm 0,62$  соответственно (рис. 3). Однако после операции средний балл MoCA при ТВА составил  $24,42 \pm 0,78$ , тогда как при методике ОИА даже отмечается улучшение — средний балл  $26,62 \pm 0,84$ , что статистически достоверно при  $p < 0,05$ . При анализе нейродинамических показателей пациенты с ТВА (пропофол) на 7-е сутки после операции продемонстрировали большее время реакции, совершали больше ошибок по сравнению с дооперационными значениями и по сравнению с пациентами, получавшими ОИА.

Достаточно высокую чувствительность к изменению когнитивных функций в послеоперационном периоде в нашем предыдущем исследовании проявили пациенты с эпизодами артериальной гипотензии во время операции (АД среднее  $< 70$  мм рт. ст., продолжительностью более 30 мин), причем в данном случае в синдром когнитивного дефицита включались также снижение устойчивости внимания и истощаемость [13]. Это может быть связано с тем, что артериальная гипотензия приводит к недостаточному кровообращению головного мозга, что оказывает влияние в том числе на глубокие подкорковые структуры. В настоящем исследовании не удалось подтвердить статистически значимого влияния эпизодов интраоперационной гипотензии на послеоперационное состояние когнитивных функций, так как САД  $< 70$  мм рт. ст. в течение более 30 мин наблюдалось только у 5 пациентов из выборки, что не позволяет делать статистических выводов.

**Обсуждение.** Современные нейровизуализационные исследования (МРТ-исследования церебральной перфузии и метаболизма, а также воксел-ориентированная автоматизированная морфометрия (Voxel Guided Morphometry) показывают наличие структурных и функциональных патологических изменений при хроническом болевом синдроме в префронтальной коре головного мозга (как в дорсолатеральной, так и в медиальной префронтальных зонах), дорсальной части передней поясной коры, передних отделах островка, причем наиболее заметные изменения происходят у молодых пациентов. Все эти зоны поддерживают когнитивные компоненты программирования и контроля психической деятельности, ее нейродинамические параметры [14]. В настоящем исследовании было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние фактора возраста на послеоперационные показатели — шкал MoCA, батареи лобной дисфункции (FAB) и коэффициента психической устойчивости теста таблицы Шульте у пациентов, которые перенесли спинальные оперативные вмешательства. В старшей ( $\geq 60$  лет) возрастной группе было выявлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) выполнения пациентами



**РИС. 3.** Динамика состояния когнитивных функций у исследуемых пациентов

ТВА — внутривенная анестезия (пропофол); ОИА — общая ингаляционная анестезия (севофлуран); FAB — батарея лобной дисфункции; DS — тест рабочей памяти (WMS-III Digit Span); таблицы Шульце для оценки устойчивости внимания и нейродинамических показателей; STP — эффективность работы, STWE — показатели психической устойчивости; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Различия между группами: \* ( $p < 0,05$ ) д/о — до операции, п/о — после операции

тестов рабочей памяти и общего когнитивного профиля (WMS-III DS и MoCA) до и после операции по сравнению с 1-й группой (< 60 лет). После операции во 2-й группе ( $\geq 60$  лет) у 32,5 % ухудшилось более чем на 10 % выполнение теста MoCA ( $p < 0,05$ ), в 1-й группе 17,5 % больных снизили свои показатели более чем на 10 % при выполнении методик FAB и/или теста MoCA. Как мы уже отмечали ранее, особый интерес представляет изменение когнитивных функций у больных с хроническим болевым синдромом после оперативного лечения, при котором анестезия может явиться фактором, потенциально усугубляющим когнитивный дефицит, или фактором риска ускоренного снижения когнитивных функций. В многоцентровом исследовании ISPOCD2 частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у пациентов среднего возраста (40–60 лет) составляет 19,2 % случаев, а у пожилых пациентов — 19,7 % [9, 14]. Наши данные также не противоречат исследованию, проведенному Terri Monk и соавт., результаты которого свидетельствуют о наличии ранней ПОКД при выписке из стационара у 30,4–36,6 % пациентов молодого и среднего возраста и у 41,4 % пожилых пациентов [10].

В послеоперационном периоде во 2-й группе ( $\geq 60$  лет) ухудшились показатели кратковременного запоминания, выполнение теста MoCA (преимущественно субтесты памяти и внимания) в большей степени, чем у пациентов 1-й группы. В средней возрастной группе появляется разница выполнения теста на лобную дисфункцию до и после операции, чего нет ни в старшей возрастной группе, ни в группе в целом. Возможно, у пожилых пациентов уже имеются патологические нарушения работы лобных

отделов головного мозга, что затрудняет диагностику послеоперационных изменений этих функций. У молодых пациентов на фоне интактного мозга наркоз ухудшает работу префронтальных отделов. Следует отметить также неустойчивость внимания и достаточно высокую тормозимость следов памяти у тех больных в этой группе, чьи результаты были на границе с нормой или ниже.

Для оценки влияния фактора длительности анестезии пациенты были разбиты по признаку — длительность анестезии менее 200 мин и более 200 мин. При длительной анестезии получено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) результатов теста на рабочую память и теста MoCA. В послеоперационном периоде ухудшалось состояние кратковременной рабочей памяти, отмечались увеличение тормозимости следов памяти интерферирующими воздействиями, т. е. нарушалась функция отсроченного воспроизведения, усугубление инертности психической деятельности, что оказывало влияние на темп работы, способность к переключению с одного задания на другое и нарушение регуляторных функций. Данные метаанализа, проведенного Vergara C. и соавт., о доказательстве дефицита функционирования блока рабочей памяти у людей с хроническим болевым синдромом также подтверждают полученные данные [5]. Прямого влияния времени анестезии на послеоперационное ухудшение когнитивных функций не получено, однако нами показано, что длительная анестезия негативно сказывается в первую очередь на послеоперационном состоянии мнестических функций в виде их ухудшения.

Последовательное изучение влияния фактора глубины анестезии, измеряемого по показателям BIS-мониторинга,



на состояние когнитивных функций оценивалось в интервалах BIS 20–40, BIS 41–60 и BIS 61–80. Фактор BIS 20–40 оказывает статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационный коэффициент психической устойчивости теста таблиц Шульте. Фактор BIS 41–60 оказывает влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационные результаты тестов рабочей памяти. Фактор BIS 61–80 оказывает влияние ( $p < 0,05$ ) на послеоперационные результаты теста МоСА и слабое влияние ( $p = 0,06$ ) на результаты теста на лобную дисфункцию. Наиболее уязвимыми являются мнестические функции, показатели устойчивости внимания в виде снижения психического темпа и увеличения времени выполнения таблицы Шульте, отвлекаемость, снижение скорости обработки данных, динамический праксис. Следует отметить, чем дольше пациент находится на глубине анестезии, соответствующей BIS 20–40, тем в большей степени это влияет на нейродинамические показатели психической деятельности, которые обеспечиваются дизэнцефальными структурами головного мозга и которые более устойчивы к каким-либо воздействиям, чем корковые структуры.

Общая анестезия влияет на функции мозга на всех уровнях, включая нейронные мембраны, ионные каналы, рецепторы, нейротрансмиттеры, мозговой кровоток и обмен веществ. Незнученный в полной мере патогенез и сфера приложения анестетиков не позволяют сформулировать патогенетически обоснованный подход к проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции и делирия, а также выработке эффективного лечения. В настоящем исследовании после операции были получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по результатам теста МоСА и при выполнении исследования по таблицам Шульте (критерии эффективности работы) между методиками анестезии, в которых были использованы в качестве анестетика пропофол — ТВА (пропофол) и севофлуран — ОИА (севофлуран). Особое внимание уделялось выполнению проб на слухоречевую и зрительную память, а также проб, в которых велика роль регуляторного компонента (динамический праксис, свободные ассоциации, реакция выбора, счетные операции). При анализе нейродинамических показателей пациенты с ТВА (пропофол) на 7-е сутки после операции продемонстрировали большее время реакции, совершали больше ошибок по сравнению с дооперационными значениями и по сравнению с методикой ОИА (севофлуран). Таким образом, внутривенная анестезия пропофолом более негативно сказывается на послеоперационном состоянии когнитивных функций, а именно показателях устойчивости и переключаемости внимания. Выявлены статистически значимые различия в тесте регуляторных функций и общего когнитивного профиля. В группе с ингаляционной анестезией такого значимого ухудшения нет. Многочисленные исследования *in vitro* и на животных демонстрируют неоднозначные результаты, касающиеся токсического действия, сфер приложения, механизма действия анестетиков. Одновременно есть работы, подтверждающие, что анестетики, посредством влияния на внутриклеточные механизмы, способны обеспечивать защитный эффект

в отношении ишемии и реперфузии. Борисов К.Ю. и соавт. при сравнении анестезии пропофолом и севофлураном в послеоперационном периоде после кардиохирургических операций отмечали значимое снижение баллов по шкале MMSE в обеих группах. При межгрупповом сравнении балл по шкале MMSE был статистически достоверно меньше в группе пропофола, что говорит об ухудшении когнитивной функции у больных в большей степени при использовании в качестве анестетика пропофола [15]. В исследовании Ларионова М.В. и соавт. установлено, что в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций пациенты с анестезией пропофолом демонстрировали худшие показатели нейропсихологических тестов по сравнению с пациентами, у которых в качестве основного анестетика использовался севофлуран. Более того, ухудшение по показателям когнитивного статуса у пациентов с анестезией пропофолом наблюдалось как по тестам на внимание и память, так и по показателям нейродинамики. Напротив, в группе пациентов с севофлураном отмечалось восстановление по показателям нейродинамики и внимания [16]. Важно отметить, что непосредственно функция внимания и способность удерживать внимание на одной деятельности, а также показатели психической устойчивости обусловлены нервными процессами возбуждения и торможения и контролируются в первую очередь глубокими подкорковыми структурами, которые гораздо более устойчивы к каким-либо воздействиям, чем корковые структуры, контролируемые так называемые высшие психические функции человека (память, мышление и т. д.).

Ряд исследований подтверждают факт, что галогенсодержащие анестетики (изофлуран, севофлуран) оказывают нейропротективный эффект относительно ишемического повреждения мозга по аналогии с феноменом ишемического прекодиционирования [17, 18].

В исследовании на лабораторных животных было обнаружено, что 1 ч окклюзии средней мозговой артерии (МАО) вызывал снижение способности пространственного обучения и памяти у крыс в отличие от контрольной группы. Однако прекодиционирование 2,4 % севофлураном приводило к значительному улучшению пространственного обучения и дефицита памяти, вызванного окклюзией средней мозговой артерии. Кроме того, иммуногистохимические результаты этого исследования показали наличие увеличения количества активной холинацетилтрансферазы (ХАТ) в области СА1 гиппокампа в группе прекодиционирования 2,4 % севофлураном, в отличие от группы только ишемии-реперфузии, что подтверждает факт влияния севофлурана на холинергическую систему [19]. Холинацетилтрансфераза — ключевой фермент синтеза ацетилхолина, катализирующий синтез медиатора из холина и ацетилКоА, а согласно одной из гипотез дисфункция памяти в основном связана с потерей активности холинергических нейронов в нескольких областях мозга, особенно в базальном переднем мозге и области СА1 гиппокампа. Хотелось подчеркнуть, что действие анестетиков всегда оказывает непосредственное влияние на мозг — на функционирование нейронов, модуляцию

ионных каналов, процессы возбуждения и торможения, выброс нейротрансмиттеров и процессы активации различных каскадов метаболизма. Каждое из этих влияний — важный элемент в сложнейшей саморегулирующейся системе, которая оказывает огромное влияние на наше физическое и психическое здоровье.

## Заключение

1. У пациентов старшей возрастной группы ( $\geq 60$  лет) с хронической болью в спине выявлены когнитивные расстройства, проявляющиеся в нарушении блока рабочей памяти и регуляторных функций, усугубляющиеся в послеоперационном периоде.
2. Анестезия средней продолжительности (менее 200 мин) не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции. Длительная анестезия (более 200 мин) оказывает отрицательное влияние на когнитивные функции (память, внимание, нейродинамические показатели) в большей степени у пожилых пациентов.
3. При сравнении вида анестетика более выраженное снижение нейродинамических показателей и количества баллов по MoCA наблюдается при методике тотальной внутривенной анестезии пропофолом по сравнению с ингаляционной анестезией севофлураном.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ORCID авторов

Соленкова А.В. — 0000-0001-7081-2950  
 Поддубская А.А. — 0000-0002-5776-3442  
 Лубнин А.Ю. — 0000-0003-2595-5877  
 Мощев Д.А. — 0000-0002-3818-9756  
 Дзюбанова Н.А. — 0000-0002-5015-4118

## Литература/References

1. *Gatchel R.J., Polatin P.B., Mayer T.G.* The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine*. 1995; 20: 2702–2709.
2. *Schnurr R.F., MacDonald M.R.* Memory complaints in chronic pain. *Clin. J. Pain*. 1995; 11(2): 103–111.
3. *Karp J.F., Reynolds C.F., Butter M.A., et al.* The relationship between pain and mental flexibility in older adult pain clinic patients. *Pain. Med.* 2006; 7(5): 444–452. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00212.x.
4. *Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P., et al.* The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*. 2011; 93: 385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
5. *Berryman C., Stanton T.R., Bowering K.J., et al.* Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *PAIN*. 2013; 154: 1181–1196. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.002.
6. *Canet J., Raeder J., Rasmussen L.S., et al.* (ISPOCD2 investigators). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47(10): 1204–1210.
7. *Newman S., Styggall J., Hirani S., et al.* Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007; 106: 572–590.
8. *Johnson T., Monk T.G., Rasmussen L.S., et al.* Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1351–1357.
9. *Stump D.A., Brown W.R., Moody D.M., et al.* Microemboli and neurologic dysfunction after cardiovascular surgery. *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999; 3: 47–54.
10. *Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W., et al.* Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108: 18–30.
11. *Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*. 1998; 351: 857–861.
12. *Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., et al.* The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45(3): 275–289.
13. *Соленкова А.В., Бондаренко А.А., Дзюбанова Н.А., Лубнин А.Ю.* Оценка состояния когнитивных функций при операциях на позвоночнике и спинном мозге. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 4: 38–41. [Solenkova A.V., Bondarenko A.A., Dzyubanov N.A., Lubnin A.Y. Cognitive status assessment after spinal surgery. *Anesthesiology and resuscitation*. 2012; 4: 38–41. (In Russ)]
14. *Fritz H.C., McAuley J.H., Wittfeld K., et al.* Chronic Back Pain Is Associated With Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results From a Population-Based Cohort Study. *J. Pain*. 2016; 17(1): 111–118. doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.003.
15. *Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А. и др.* Кардио- и нейропротекция ингаляционными анестетиками в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 3: 5–11. [Borisov K.Y., Shaybakova V.L., Cherpakov R.A., et al. Cardio- and neuroprotection of inhaled anesthetics in cardiac surgery. *Pathology of circulation and heart surgery*. 2014; 3: 5–11. (In Russ)]
16. *Ларионов М.В., Трубникова О.А., Плотников Г.П. и др.* Обоснование выбора анестетиков с целью защиты головного мозга и профилактики когнитивного снижения во время операции коронарного шунтирования. *Медицина в Кузбассе*. 2015; 14(3): 43–51. [Larionov M.V., Trubnikova O.A., Plotnikov G.P., et al. Rationale for anesthetics choice to protect the brain and prevent cognitive dysfunction during coronary artery bypass surgery. *Medicine in the Kuzbass*. 2015; 14(3): 43–51. (In Russ)]
17. *Wang H., Lu S., Yu Q., Liang W., et al.* Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects. *Front. Biosci.* 2011; 3: 604–615.
18. *Shan J., Sun L., Wang B., et al.* Comparison of the neuroprotective effects and recovery profiles of isoflurane, sevoflurane and desflurane as neurosurgical pre-conditioning on ischemia/reperfusion cerebral injury. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 8: 2001–2009.
19. *Hu X., Zhang Y., Li W., Liu J., Li Y.* Preconditioning with sevoflurane ameliorates spatial learning and memory deficit after focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013; 31: 328–333. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.04.004.

Поступила 20.12.2017