

У.А.Фесенко¹, К.А.Хижняк²

ПРОБЛЕМА КОГНІТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ В АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ

¹ Харківський національний медичний університет; ² Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова

Проаналізовано дані літератури, результати міжнародних рандомізованих досліджень та власних досліджень періопераційних когнітивних дисфункцій.

Ключові слова: когнітивні функції, анестезія, нейротоксичність.

Клінічні прояви періопераційних когнітивних дисфункцій

До періопераційних когнітивних дисфункцій (ПОКД) відносять порушення пізнавальних (когнітивних) функцій, які виникають у ранньому (протягом тижня) і тривають у пізньому (через 3 міс) післяопераційному періоді та підтверджені нейропсихологічними тестами [28,106]. Ці порушення когнітивних функцій після операції та наркозу, будучи мультидисциплінарною проблемою, безпосередньо стосуються анестезіології.

Клінічними проявами ПОКД є порушення пам'яті, проблеми з концентрацією уваги, а також зміни інших коркових функцій (мислення, мовлення тощо), які погіршують навчання та розумову працездатність. Діагностично значущим вважається рівень зниження когнітивних функцій більш ніж на 10%. Цей стан потрібно відрізнити від післяопераційного делірію, який характеризується гострим порушенням уваги та свідомості.

Окрім когнітивної сфери, пацієнти можуть скажитися на зміни в емоційній сфері: депресію, підвищений рівень тривоги, невпевненості, очікування невдач, що може посилювати когнітивні порушення. У пацієнтів з ПОКД зазвичай мають місце також порушення сну, вони швидко втомлюються при розумовому навантаженні. Трапляються поодинокі випадки більш грубих порушень вищих коркових функцій, у тому числі в пацієнтів молодого віку: порушення свідомості, амнестичні афазії, аграфії, акалькулії тощо [56, 95, 100].

Результати міжнародного проспективного рандомізованого контрольованого дослідження (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction – ISPOCD 1)

Дослідження проведено у період 1994–1996 рр, координатор – університетський госпіталь Копенгагена (Данія). У дослідженні взяли участь 14 госпіталей у 7

європейських країнах та США. Обстежено 1218 пацієнтів віком понад 60 років, які перенесли великі абдоминальні, некардіальні торакальні, ортопедичні операції в умовах загальної анестезії тривалістю не менше ніж 2 год та перебували в госпіталі не менше ніж 4 дні. Контрольну групу склала 321 особа відповідного віку без операцій. Психометричні тести проводили до операції, при виписці з госпіталю, через 7 днів та через 3 міс. Моніторували артеріальний тиск (АТ), сатурацію гемоглобіну киснем протягом операції і трьох діб після операції.

Гіпотези, які перевіряли в дослідженні ISPOCD 1:

- анестезія та операція у літніх пацієнтів може спричинити ПОКД;
- гіпоксемія є однією з головних причин ПОКД, яку можна усунути;
- епізоди зниження АТ з гіпоксемією можуть спричинити ПОКД;
- інцидентність ПОКД зростає з віком.

Висновки дослідження ISPOCD 1:

1. Фактори ризику ранніх ПОКД (через тиждень після операції), інцидентність яких становила 25,8%: похилий вік, тривалість анестезії, низький рівень освіти, повторна операція, післяопераційні інфекції, респіраторні ускладнення;
2. Фактори ризику пізніх ПОКД (через 3 міс після операції). За цей період 57 пацієнтів померли, 118 – відмовилися від тестування):
 - вік: 9,9% пацієнтів протягом 3 міс після операції мають когнітивний дефіцит, у пацієнтів віком понад 75 років, його частота сягає 14%;
 - застосування бензодіазепинів перед операцією;
3. Виявлено кореляцію між рівнем щоденної побутової активності та пізньої ПОКД.

Негативні висновки (гіпотези, які не підтвердилися) ISPOCD 1:

1. Гіпоксемія (SpO₂ 80% упродовж 2 хв) та гіпотензія (зниження систолічного АТ нижче за 60% упродовж

- 30 хв) різної тривалості окремо та у комбінації не є факторами ризику ранньої та пізньої ПOKД;
2. Не виявлено кореляції між рівнем депресії та ПOKД.
 3. Не виявлено кореляції між когнітивним станом та фізичним статусом за ASA, наявністю в анамнезі легеневої патології, серцевої патології, периферійної ішемії, гіпертензії, черепно-мозкової травми, фібриляції передсердя, делірію, серцево-судинних ускладнень, онкологічного діагнозу, тривалого перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), призначення багатьох медикаментів, техніки анестезії, методу лікування післяопераційного болю, паління, вживання алкоголю, крововтрати, інфузійної терапії, типом операції та статтю [37].

Результати дослідження ISPOCD II

Дослідження розпочато у 1998 р., у ньому взяли участь 19 госпіталей в 10 європейських країнах та США. Сформовано 12 робочих груп згідно з гіпотезами, які перевіряли.

Висновки дослідження ISPOCD II

1 група – «тривалість ПOKД» [33]:

- вік, рання ПOKД (через тиждень), інфекції протягом 3 міс після операції є факторами ризику пізньої ПOKД (протягом 1–2 років);
- вірогідність того, що одна і та сама особа матиме ПOKД через тиждень, 3 міс та 1-2 роки після операції в умовах загальної анестезії, становить 1 : 64 000;
- ПOKД у більшості випадків проходять самостійно, але у 1% пацієнтів можуть персистувати.

2 група – «мала хірургія» [40]. Досліджували 372 пацієнтів віком понад 60 років, які перенесли малі операції (199 – госпіталізовані, 173 – амбулаторно). Частота ПOKД через тиждень після малих амбулаторних операцій була меншою, ніж після малих операцій в стаціонарі.

Висновок: госпіталізація у літніх пацієнтів є фактором ризику ранніх ПOKД.

3 група – «регіональна versus загальна анестезія» [91].

Досліджували пацієнтів віком понад 60 років, які перенесли великі некардіальні операції (188 – під загальною анестезією, 176 – під регіональною).

Інцидентність ПOKД через 7 днів: 19,7% – після загальної анестезії, 12,5% – після регіональної ($p=0,06$), через 3 міс – відповідно 14,3 і 13,9% ($p=0,93$). Смертність: 4/217 – після загальної анестезії, 0/211 – після регіональної.

Висновки:

1. Інцидентність ПOKД у пацієнтів віком понад 60 років через 3 міс після великих некардіальних операцій не відрізняється між групами загальної та регіональної анестезії.

2. Регіональна анестезія знижує летальність та інцидентність ранньої ПOKД у літніх пацієнтів після некардіальних операцій.

4 група – «молодші пацієнти (40–60 років)». Когнітивний стан у цій віковій категорії викликає великий інтерес, оскільки це працездатний вік [73]. Через тиждень після операції ПOKД мали 19,2% пацієнтів та 4% осіб в контрольній групі ($p<0,001$), через 3 міс – 6,2 та 4,1% відповідно. ПOKД через тиждень після операції асоціювалася з додатковим застосуванням епідуральної аналгезії та вживанням алкоголю. Через 3 міс 29% пацієнтів мали суб'єктивні симптоми ПOKД, частота яких асоціювалася з рівнем депресії. Рання ПOKД (через тиждень) асоціювалася зі зниженням фізичної активності через 3 міс.

Висновок: ПOKД виникає часто після операцій під наркозом, але зникає протягом 3 міс та асоціюється зі зниженням фізичної активності. Пацієнтів зі скаргами на ПOKД потрібно заспокоїти, пояснивши, що цей стан є тимчасовим.

5 група – «генетична схильність до ПOKД»: порівняння когнітивного стану пацієнтів, які є носіями ϵ -4-алеля гена аполіпопротеїну E, та без нього [31]. Досліджено 976 пацієнтів віком понад 40 років. Тестування проводили перед операцією, через тиждень та через 3 міс після операції. Алель ϵ -4 гена аполіпопротеїну E виявлено у 272 пацієнтів.

Через тиждень після операції інцидентність ПOKД становила 11,7% серед носіїв алеля та 9,9% – серед пацієнтів, які не мали його, через 3 міс – відповідно 10,3 та 8,4%.

Мультиваріантний логістичний аналіз регресії не виявив причинної ролі наявності алеля ϵ -4 гену аполіпопротеїну E в розвитку ПOKД.

6 група – «бензодіазепіни та їхні метаболіти».

Досліджували кореляції між плазмовим рівнем бензодіазепінів та їхніх метаболітів і когнітивним станом [94]. У дослідженні взяли участь 35 пацієнтів віком понад 60 років після абдомінальних операцій під загальною анестезією (тіопентал, закис азоту) з премедикацією діазепамом.

Інцидентність ПOKД через тиждень після операції становила 48,6%.

Висновок: рівень когнітивних показників не корелював з плазмовим рівнем діазепаму та дисметилдіазепаму.

7 група – «холінергічна функція» [63]. Дослідження проведено на 6-8-місячних щурах: експериментальна група ($n=15$) – з анестезією, контрольна група ($n=12$) – без анестезії.

Після тренування на поведінкову реакцію щури експериментальної групи голодували, доки не втратили

до 85% ваги тіла порівняно з контрольною групою. Після цього провели анестезію пентобарбіталом у дозі 20 мг/кг інтраперитонеально. Через 2 доби тест на поведінкову реакцію повторили. Такі цикли повторювали у віці 6; 8,5; 11; 13,5; 16; 18,5; 21 та 23,5 міс. Останнє тестування проводили через 2 міс. Щурів декапітували, головний мозок охолодили у рідкому азоті. Кору, гіпокамп та стріатум вирізали при температурі 4°C та зберігали при температурі -80°C. У цих структурах визначали зв'язування епібатидину та α -бунгаротоксину.

Висновок: повторні анестезії у щурів спричиняють зменшення нікотинових холінергічних рецепторів у корі, на які анестетики, включаючи барбітурати, впливають у клінічних концентраціях. Ці механізми можуть бути задіяні в розвитку ПОКД у літніх пацієнтів.

8 група – “церебральний кровообіг” [32]. Досліджували 15 пацієнтів напередодні коронарних операцій та при виписці. 26 здорових осіб склали контрольну групу. Проводили психометричне тестування та вимірювання загального і регіонального церебрального кровообігу за допомогою фотонно-емісійно-комп'ютерної томографії.

Загальний церебральний кровообіг у пацієнтів до операції був нижче порівняно з контрольною групою, після кардіальних операцій значно знижувався. Регіональний церебральний кровообіг не відрізнявся між групами. ПОКД мала місце у 4 з 15 пацієнтів після кардіальних операцій. Вона не корелювала з рівнем загального та регіонального церебрального кровообігу.

9 група – “втрата нейронів” [93]. Досліджували 15 пацієнтів віком понад 50 років, які перенесли операцію аорто-коронарного шунтування (АКШ). Психометричні тести проводили напередодні операції, при виписці та через 3 міс. Щільність бензодіазепінових рецепторів у корі визначали на спектральному томографі після болюсу іомазенілу перед операцією та через 3 міс.

ПОКД мали 46,7% пацієнтів при виписці, 6,7% – через 3 міс. У фронтальній корі виявлено значне зниження щільності нейронів. ПОКД не корелювала з рівнем зниження щільності нейронів.

10 група – “біохімічні маркери ПОКД” [89]. Досліджено 35 літніх пацієнтів, які перенесли АКШ. Психометричні тести проводили напередодні операції, при виписці та через 3 міс. Плазмовий рівень нейроспецифічної енолази (NSE) та S-100 протеїну визначали перед операцією, через 24 та 48 год після неї.

Рівень NSE та S-100 протеїну значно зростав протягом 24 та 48 год після АКШ. Лише збільшення вмісту NSE через 24 год після АКШ корелювало з рівнем

ПОКД при виписці. Зростання рівня S-100 протеїну через 24 год корелювало з тривалістю кардіо-пульмонального шунта.

Висновок: NSE може бути маркером ранньої ПОКД після АКШ.

10 група [88]. Досліджено 15 літніх пацієнтів, які перенесли АКШ. Психометричні тести проводили напередодні операції, при виписці та через 3 міс. Плазмовий рівень NSE та S-100 протеїну визначали перед операцією, через 12, 18, 24, 30 та 36 год після неї.

Установлено, що рівень NSE та S-100 протеїну значно зростав після АКШ. При виписці 7 пацієнтів мали ПОКД, рівень якої корелював зі збільшенням вмісту NSE через 36 год після АКШ. Зростання рівня S-100 протеїну не корелювало з ПОКД при виписці. Наявність ПОКД через 3 міс не корелювало з рівнем NSE та S-100 протеїну після операції.

Висновок: NSE через 36 годин після АКШ може бути маркером ранньої ПОКД після АКШ.

10 група [90]. Досліджено 65 літніх пацієнтів, які перенесли абдомінальні операції. Психометричні тести проведено напередодні операції, при виписці та через 3 міс. Плазмовий рівень NSE та S-100 β протеїну визначали перед операцією, через 24, 48 та 72 год після неї. Рівень NSE значно знижувався, а S-100 β протеїну – значно зростав після абдомінальних операцій. Рівень NSE через 48 год був значно вищим у пацієнтів з делірієм. Наявність ПОКД не корелювала з рівнем NSE та S-100 β протеїну після операції.

Висновок: плазмовий рівень S-100 β протеїну зростає після абдомінальних операцій та може бути пов'язаний з післяопераційним делірієм.

11 група – “стрес та ПОКД” [117]. Експериментальне дослідження проведено на 4- та 16-місячних мишах. Сформовано три групи: з загальною анестезією без операції, гепатектомія 2/3 печінки протягом 15 хв під загальною анестезією, та контрольна група без анестезії та операції. Через 30 днів проводили тестування у водному лабіринті Морріса.

Висновок: часткова гепатектомія не впливала на тривалу пам'ять у 4-місячних мишей, тоді як у 16-місячних – істотно покращувала цю когнітивну функцію.

12 група – “метаболізм лікарських препаратів та ПОКД”: дослідження індивідуальних особливостей метаболізму лікарських препаратів, утворення токсичних метаболітів, які можуть вплинути на когнітивний стан пацієнтів. Даних про результати в цій групі поки що на сайті немає.

Інцидентність та соціальна значущість проблеми ПОКД

Wu C.L. et al. в огляді статей з бази даних PubMed database of the National Library Medicine за 1966–

2003 рр. (196 абстрактів, 24 статті) проаналізували дані 19 рандомізованих, 4 обсерваційних, 1 комбінованого (рандомізоване + обсерваційне) дослідження. Більшість досліджень не виявили перевагу інтраопераційних нейроаксіальних методів анестезії над загальною анестезією за впливом на інцидентність ПОКД у пацієнтів [116].

Bryson G.L. et al. провели аналіз бази даних MEDLINE за 1966–2005 рр. Проаналізовано результати 18 рандомізованих досліджень у дорослих: в двох оцінювали делірій, в 10 – ПОКД, в 6 – делірій та ПОКД. Висновки: інцидентність делірію становить 11–43%, ПОКД – 15–25%. Немає істотної різниці у частоті виникнення післяопераційного делірію та ПОКД між пацієнтами, оперованими під загальною та регіональною анестезією [39].

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що операції в умовах місцевої анестезії із седациєю спричиняють незначні порушення обсягу тривалої пам'яті протягом перших двох діб після операції у дітей шкільного віку. За нашими даними, операції в умовах місцевої анестезії без седациї та консервативне лікування не впливають на когнітивні показники дітей [26].

Jensen B. et al. дослідили 120 пацієнтів (середній вік – 76 років), які були протестовані перед АКШ, 90 з них протестовано через рік. Визначали 7 параметрів з 4 тестів. При повторному тестуванні значним зниженням вважали зниження на 20% щодо доопераційного рівня. Інцидентність ПОКД через рік після АКШ становила 9% у групі з використанням апарата штучного кровообігу, 19% – у групі, де його не використовували ($p=0,18$) [70].

Funder K.S. et al. [57] в оглядовій статті з проблем ПОКД зазначають, що ПОКД є частим ускладненням після кардіоваскулярних операцій, особливо у літніх пацієнтів, і має значний тривалий вплив на якість життя, виживаність та працездатність пацієнтів. Автори акцентують увагу на необхідності використовувати психометричні тести високої чутливості та ретельно підібрану контрольну групу.

Damuleviciene G. et al. [44] в оглядовій статті вказують, що інцидентність ПОКД становила 20–90% серед літніх пацієнтів, найчастіше після кардіоваскулярних операцій. Автори називають ранні ПОКД предиктором пізніх ПОКД. Інцидентність делірію виявлено у 50% літніх пацієнтів після операцій, у 72% – після кардіальних операцій. Післяопераційний або супутній делірій, пізні ПОКД є предикторами функціональних або когнітивних відхилень через рік після операцій, а також асоціюються з підвищенням рівня захворюваності та летальності, тривалим перебуванням у стаціонарі. Причини ПОКД та післяопераційного делірію не до кінця відомі. Автори

вважають, що визначення когнітивного стану у літніх пацієнтів має стати рутинною процедурою в періопераційному періоді. Для ефективного запобігання післяопераційному делірію необхідно враховувати фактори ризику: похилий вік, наявність деменції та депресії, зорові і слухові розлади, хворобу Паркінсона, ургентні операції, антихолінергічні засоби та ін. Автори також пропонують після операції у літніх пацієнтів відстежувати епізоди делірію, а також підвищувати рівень знань щодо ПОКД у медичного персоналу.

За даними *Шнайдер Н.А.* [29], частота ПОКД у пацієнтів молодого віку після мікрохірургічних операцій в умовах тривалої загальної анестезії (понад 4 год) становить 12,8%.

Duggleby W. et al. [51] дослідили 60 пацієнтів віком 50–80 років, які перенесли протезування кульшового суглоба. Ментальний статус визначали перед операцією та протягом 5 діб після операції. Інтенсивність болю знижувалася протягом 2–3 діб після операції. У третини пацієнтів мали місце епізоди зниження ментального статусу. Інтенсивність болю була предиктором змін ментального статусу. Останні не залежали від методу знеболювання та віку пацієнтів. Автори вважають, що потрібно краще контролювати післяопераційний біль.

Price C.C. et al. [87] у 417 літніх пацієнтів визначали когнітивний статус і виконавчі функції в щоденній активності перед операцією, при виписці із стаціонару та через 3 міс. При виписці 56% пацієнтів мали когнітивні порушення. Через 3 міс 75,1% – не мали когнітивних порушень, 13,6% – мали порушення лише пам'яті, 8,4% – лише виконавчих функцій, 2,9% – порушення в обох сферах. Серед тих, які мали когнітивні порушення, у 46,8% ці порушення були незначними, у 32,5% – середнього ступеня та у 20,8% – значними. У групі комбінованих порушень і когнітивний дефіцит, і порушення інструментальних навиків були значними та спричиняли обмеження у щоденній активності. У цій групі рівень освіти був нижчим.

Monk T.G. et al. [80] у 1064 пацієнтів віком понад 18 років проводили психометричні тести перед некардіальними операціями, при виписці із стаціонару та через 3 міс. Пацієнтів розподілили на вікові групи: молоді (18–39 років), середнього віку (40–59 років) та літні (60 років і старші). Через рік визначали рівень смертності. При виписці із стаціонару інцидентність ПОКД становила 36,6% серед молодих, 30,4% – серед пацієнтів середнього віку та 41,4% – у літніх пацієнтів. Різниця між усіма віковими групами була статистично значущою. Через 3 міс цей показник становив відповідно 5,7; 5,6 та 12,7%. У цей період спостереження істотно відрізнялася лише група літніх пацієнтів.

Факторами ризику ПОКД через 3 міс після операції були: літній вік, низький рівень освіти, попередні цереброваскулярні порушення з резидуальними проявами, а також наявність ПОКД при виписці зі шпиталю. Серед пацієнтів, які мали ПОКД при виписці, смертність протягом 3 міс була вищою. Пацієнти, які мали ПОКД і при виписці, і через 3 міс, частіше помирили протягом першого року після операції. Автори дійшли висновку, що ПОКД при виписці зі стаціонару після великих некардіальних операцій в умовах загальної анестезії, яка тривала понад 2 год, трапляються в усіх вікових групах. Вік понад 60 років є фактором ризику виникнення тривалих ПОКД. Пацієнти з ПОКД мають підвищений ризик летальності протягом року після таких операцій.

Steinmetz J. et al. [104] спостерігали за данськими пацієнтами, які взяли участь у двох мультицентрових досліджень ПОКД, проведених у 1994–2000 рр. Спостереження за когортою проводили від дати операції до 2007 р. Психометричні тести виконували через тиждень і через 3 міс після некардіальних операцій. ПОКД через 3 міс, але не через тиждень, асоціювались з підвищенням летальності. Ризик втрати роботи внаслідок неспроможності або звільнення за бажанням був вищим серед пацієнтів, які мали ПОКД через тиждень після операції. Ці пацієнти протягом періоду спостереження отримували соціальну грошову допомогу довше за інших. Таким чином, когнітивні порушення після некардіальних операцій асоціювались з підвищенням летальності, ризику передчасної втрати роботи та залежності від соціальної грошової допомоги.

Вікові когнітивні порушення мають місце у 39% пацієнтів, молодших за 60 років, у 50% – у віці 60–70 років, у 63% – у віці 70–80 років, у 82% – віком понад 80 років [16]. Літні люди чутливіші до дії лікарських препаратів на когнітивні показники [59]. За даними *Canet J. et al.*, вік понад 70 років і госпіталізація є факторами ризику ПОКД [40]. *Avidan M.S. et al.* [35] провели ретроспективне когортне дослідження бази даних центру дослідження хвороби Альцгеймера Вашингтонського університету, результати якого не підтвердили це припущення. Проаналізовано дані 575 пацієнтів. Пацієнтів розподілили на три групи: пацієнти, які перенесли некардіальні операції; пацієнти, які лікувались в стаціонарі з приводу соматичного захворювання; контрольна група осіб без операції та хвороби. У кожній групі виділяли три підгрупи залежно від когнітивного стану перед інцидентом (операцією або хворобою): без проявів деменції (0 балів за клінічною шкалою деменції), з незначними проявами деменції (0,5 бала) і легкими проявами деменції (1 бал). Динаміка когнітивних функцій була ідентичною в трьох групах. У пацієнтів, які мали ознаки деменції на початку

дослідження, когнітивний стан протягом дослідження порушувався більше, ніж у пацієнтів без деменції. На динаміку не впливали ані операція, ані хвороба. 23% пацієнтів, які не мали деменції, протягом дослідження прогресували до деменції, хоч така тенденція не була більш характерною для пацієнтів після операції та хвороби. Автори зробили висновок, що пролонговані когнітивні порушення не пов'язані з операцією та соматичною хворобою.

Wang D. et al. [112] доводять причинну роль мікроемболій та гіперперфузії головного мозку під час анестезії у виникненні ПОКД у літніх пацієнтів при АКШ. Автори пропонують внутрішньовенне введення лідокаїну, який має нейропротективну дію, для зниження частоти ранніх ПОКД у цієї категорії пацієнтів.

Linstedt U. et al. [77] вважають, що гіпервентиляція під час анестезії (ізофлуран із закисом азоту) призводить до зниження мозкового кровообігу, внаслідок цього знижується доставка анестетиків до головного мозку, що знижує ризик ПОКД у літніх пацієнтів порівняно з тими, яким проводили нормовентиляцію. Проте, за даними *Dahn J. et al.* [43], зниження SaO_2 в мозкових судинах не корелює з вираженістю та частотою ПОКД. *Neuer E.J. et al.* [64] вважають, що ПОКД залежить від виду операції: після каротидної ендартеректомії ПОКД трапляється частіше, ніж після спінальних операцій. На першу добу після операції вони зареєстрували ПОКД у 28% хворих, на 30-ту добу – у 23%. За даними *Gogna R. et al.* [61], частота ПОКД (66%) не залежить від температури під час кардіопульмонального шунтування, вона однакова у нормо- і гіпотермічних пацієнтів. Зниження сатурації гемоглобіну киснем у яремній вені корелює з частотою короточасних ПОКД у літніх пацієнтів після АКШ [74].

У роботі *Павлова О.О.* доведено, що гостра кровотеча високого операційного ризику спричиняє пригнічення когнітивних показників у пацієнтів [14]. За даними *Доморацького О.Е.* та співавт. [7, 8], емоційна сфера порушується у 12–14% пацієнтів у ранній післяопераційний період, а недостатнє знеболювання у післяопераційному періоді є одним з факторів ризику виникнення ПОКД, а саме – порушення емоційної сфери.

За даними *Eckenhoff et al. R.G.*, галотан і ізофлуран можуть бути факторами ризику виникнення хвороби Альцгеймера [53]. *Xie Z. et al.* виявили зв'язок між ізофлуран-індукованим апоптозом і патогенезом делірії та деменції [118]. Існує гіпотеза, яка пояснює виникнення і розвиток депресії в результаті порушення роботи механізмів навчання та пам'яті. Пам'ять організовується і працює завдяки сенсорному, мотиваційному та емоційному входам. Порушення

кожного з цих входів робить свій внесок у розвиток депресії [6]. В роботі І.І. Абрамця введення депресивним хворим субанестетичних доз кетаміну спричиняло спершу розвиток психотичних ефектів, які припинялися через 2 год, після чого спостерігалась нормалізація настрою, яка зберігалася протягом 72 год. З іншого боку, така терапія загрожує розвитком побічних ефектів у вигляді когнітивних порушень [1].

М.М. Ghoneim вважає, що зазвичай результати когнітивних тестів після анестезії відновлюються до вихідного рівня протягом 1–4 днів, а резидуальні когнітивні порушення можуть бути результатом післядії анестетиків або наслідками метаболічно-ендокринних проявів операційного стресу. Більш виражені когнітивні порушення, на його думку, є наслідком церебральних ускладнень, особливо в серцево-судинній хірургії. Електроконвульсивна терапія, яку застосовують при депресії, шизофренії, кататонії, також може призвести до порушень когнітивних функцій, особливо пам'яті [59].

В оглядовій статті **М.М. Ghoneim** зробив такі узагальнення щодо впливу лікарських препаратів на пам'ять. Амнестичний ефект препаратів не залежить від седативного. Загальні анестетики порушують короткотривалу пам'ять, їхні субанестетичні дози – процеси відтворення інформації. Препарати здебільшого не порушують семантичну пам'ять, процеси автоматизму, процедурну пам'ять, навички. Імпліцитна пам'ять порушується під впливом препаратів набагато менше, ніж експліцитна пам'ять. Пам'ять на емоційно значущі подразники порушується менше, ніж на нейтральні стимули. Амнестичні ефекти препаратів залежать від дози та часу експозиції. При комбінації препаратів спостерігають їхній адитивний ефект на когнітивні функції [59].

Значні відмінності в даних щодо інцидентності ПОКД, імовірно, пов'язані з методикою тестування і статистичної обробки результатів. Використання складних тестів, які зазвичай включають не лише визначення ментального статусу, пізнавальних функцій, а й показники емоційно-афективної сфери, потребують участі нейропсихологів. У дитячій практиці ми віддаємо перевагу визначенню конкретних когнітивних параметрів: обсягу пам'яті, швидкості виконання завдань, кількості помилок тощо. Російські дослідники ще в 90-х роках минулого століття запропонували для визначення когнітивного стану дітей після перенесеного наркозу використовувати обсяг тривалої пам'яті, яка найбільш порушується.

Глибина наркозу

У дослідженні **Farag E. et al.** [54] виявлено, що у пацієнтів з рівнем BIS 38,9 когнітивний стан через 4–6 тижнів після наркозу був кращим, ніж з рівнем BIS 50.

Steinmetz J. et al., дослідивши 70 пацієнтів віком понад 60 років напередодні та через тиждень після некардіальних операцій під загальною анестезією, не виявили кореляції між когнітивним станом та глибиною наркотичного сну за показниками BIS-моніторингу [105].

За даними інших дослідників [107], після операції пацієнти краще запам'ятовували ті слова, які були їм презентовані під час інгаляційної анестезії севофлураном, ніж інші слова, які не презентувалися. Автори зробили висновок, що формування пам'яті триває під час наркозу, який був цілком адекватним за клінічними параметрами та даними BIS-моніторингу. Гендерної різниці у формуванні пам'яті під час наркозу автори не виявили.

Dobrunz U.E. et al. [48] піддали сумніву гіпотезу про формування пам'яті під час анестезії. За їхніми даними, пам'ять може формуватися лише під час поверхневої анестезії, коли пацієнт скоріш притомний, а наслідки такого прокидання минають після нічного сну.

До кінця не встановленою залишається роль відновлення свідомості під час наркозу у виникненні когнітивних дисфункцій. У деяких дослідженнях доведено зв'язок між цими явищами [45]. **Samuelsson P. et al.** досліджували наслідки відновлення свідомості під час наркозу. За їхніми даними, 43% пацієнтів відчували біль, 65% – описували виражені емоційні реакції під час такого прокидання, 33% – мали в подальшому психологічні проблеми, які найчастіше траплялися у пацієнтів з емоційними реакціями під час прокидання. У 6 пацієнтів ці симптоми зберігалися понад 2 міс, а в одного пацієнта діагностовано посттравматичну стресову хворобу [98]. Середня інцидентність відновлення свідомості під час неінгаляційного (тіолентал, пропофол) наркозу, за даними вітчизняних дослідників, становить 3,12% [19]. Включення бензодіазепінів, особливо мідазолamu, за даними цих авторів, унеможливило відновлення свідомості під наркозом. Для моніторингу глибини наркотичного сну потрібно ширше застосовувати BIS-моніторинг [38, 78, 83], який, на жаль, доступний не всім клінікам в Україні.

Генетична схильність

У літературі є дані про генетичну схильність до розвитку когнітивних порушень. Аallel ϵ -4 гена аполіпопротеїну E є фактором ризику хвороби Альцгеймера, несприятливого прогнозу після пошкодження мозку та раннього розвитку вікових когнітивних порушень. Але в дослідженні ISPOCD такі припущення не підтвердилися.

Дослідження ПОКД у дітей

У літературі обговорюється негативна дія загальних анестетиків на когнітивний стан дітей [85]. Останніми

роками майже у кожній другій статті у зарубіжних журналах, присвяченій дитячій анестезіології, згадується нейротоксична дія загальних анестетиків на дитячий мозок. *Peruansky M. et al.* у статті з символічною назвою «Між Клото і Лахезис» зазначив, що «протягом 150 років загальні анестетики вважали тріумфом медичної фармакології, який позбавив пацієнтів від болю та забезпечив хірургам спокійну роботу. Однак на сьогодні відома їхня тривала післядія на головний мозок, що кидає тінь на їх досі незаплямований імідж... Головний мозок, який розвивається, є справжнім бойовищем між факторами, які сприяють виживанню та смерті нейронів... Критичним є питання причинного зв'язку між втратою дендритів, синапсів та нейронів під дією анестетиків і тривалими нейроповедінковими порушеннями» [86].

Стан проблеми щодо нейротоксичної дії анестетиків найкращим чином характеризує вислів *S. DiMaggio*: «Суддів все ще немає, насправді, судді навіть не пішли на обговорення» [49].

Суперечки щодо зв'язку між експериментальними даними, які підтверджують апоптотичну нейродегенерацію в головному мозку під дією анестетиків, та клінічними даними про порушення когнітивного стану дітей після перенесеного наркозу закінчилися визнанням існування такої загрози для дітей, особливо перших 2–3 років життя [68, 72]. У цей період відбувається інтенсивний ріст головного мозку, диференціація нових нейронів шляхом розповсюдження їхніх дендритів по всьому мозку, виникнення нових синапсів. Застосування наркозу, особливо «коктейлів», у цьому віці призводить до порушення пам'яті та спроможності до навчання у подальшому [71].

Загальні анестетики називають одним з головних чинників післяопераційних когнітивних дисфункцій [28]. Експерименти на тваринах доводять нейротоксичну дію анестетиків у неонатальному та ранньому дитячому віці, що може призвести до тривалих порушень когнітивного стану у подальшому. Доведено таку дію не лише антагоністів NMDA-рецепторів, а й агоністів ГАМК-рецепторів. В експериментах також доведено, що комбінація цих груп анестетиків є більш загрозливою, ніж окреме введення кожного компонента. Проте клінічних доказів цього факту на сьогодні недостатньо. У зв'язку з цим FDA США закликала анестезіологічне суспільство та фармацевтичну індустрію до досліджень безпечності використання анестетиків у немовлят і молодших дітей та розробки стратегії вибору анестетиків у педіатричних пацієнтів [55, 79].

Wilder R.T. et al. [115] у 2009 р. опублікували результати дослідження 8548 підлітків. Автори виявили,

що у підлітків, які перенесли понад 4 наркози у віці до 4 років, частіше реєструвалася неспроможність до навчання.

Di Maggio C. et al. [47], дослідивши 383 дитини, які перенесли пластику пахових кил у віці до 3 років, та порівнявши результати з даними 5050 дітей контрольної групи, серед дітей, народжених у 1999–2002 рр. у Нью-Йорку, встановили, що порушення поведінки та розвитку реєструються вдвічі частіше в групі дітей, які перенесли пластику пахових кил під загальною анестезією у віці до 3 років, ніж у контрольній групі.

Kalkman C.J. et al. [75] провели ретроспективне пілотне дослідження 314 дітей, які перенесли урологічні операції у віці 0–6 років. Оброблено дані 243 дітей. Клінічно девіантну поведінку виявлено у 23% дітей, які перенесли анестезію у віці до 2 років, та у 20% дітей, які перенесли анестезію у віці понад 2 роки.

Sprung J. et al. [103] з клініки Мейо у штаті Мінесота дослідили 5320 дітей, народжених у 1976–1982 рр., серед них 497 – шляхом кесаревого розтину (193 – під наркозом, 304 – під регіональною анестезією). Ризик нездатності до навчання був схожим у народжених вагінально і шляхом кесаревого розтину під наркозом і нижчим для народжених шляхом кесаревого розтину під регіональною анестезією.

В оглядовій статті *Durieux M.E.* пише, що ПОКД, можливо, пов'язані з нейротоксичною дією загальних анестетиків. Автор рекомендує по можливості уникати застосування загальної анестезії у третьому триместрі вагітності та у дітей молодшого віку, а у разі необхідності анестезії використовувати моноанестезію [52].

Єгоров В.М. та співав. у 1996 р., дослідивши 33 дітей, які перенесли щелепно-лицьові операції, виявили, що порушення тривалої механічної пам'яті зберігаються протягом 2 міс після кетамінового наркозу, 2 тижнів – після фторотанового наркозу [9].

Дослідження 56 дітей віком 7–15 років, які перенесли щелепно-лицьові операції, проведене нами у 2001 р., засвідчило, що анестезія на основі кетаміну має більш виражену психошкодливую дію, ніж анестезія на основі пропофолу [25].

Проведене у 2008 р. дослідження *Єлькіна І.О.* та співав. включало 99 дітей шкільного віку, які перенесли операції на органі зору під анестезією на основі кетаміну, фторотану, мідазоламу та пропофолу в комбінації з фентанілом. Усі варіанти анестезії істотно знижували тривалу механічну пам'ять протягом 3 діб після операції. Фторотановий наркоз спричиняв емоційну депресію, що значно погіршувало якість життя пацієнтів [10].

Снісарь В.И. та співавт. у 2010 р. дослідили 65 пацієнтів віком 6–16 років, які перенесли

лапароскопічну апендектомію. Автори встановили, що наркоз сумішшю фторотан + тіопентал + фентаніл призводить до більш виражених порушень сприйття та відтворення інформації, ніж наркоз сумішшю пропофол + фентаніл [18].

У підлітковому віці також відбувається розвиток нервової системи: підвищення мієлінізації, зменшення частки сірої речовини в головному мозку, що забезпечує зрілість та ремодельовання його функцій. Ефект препаратів на когнітивний стан у цьому віці може бути пов'язаний як з їх прямою токсичною дією, так і з опосередкованою дією через гормональний стан.

Ми дослідили залежність ПОКД у дітей від різних факторів агресії в періопераційному періоді: болю, емоційного стресу, рівня стрес-гормонів, методів анестезії, повторних наркозів. Також нами проведено дослідження вікових і гендерних особливостей ПОКД у дітей. Особливо актуальним є вивчення когнітивного стану після перенесеного наркозу в дітей шкільного віку з огляду на необхідність продовження навчання, складання тестів та іспитів. Наші дослідження доводять, що на стан когнітивних функцій дітей у періопераційному періоді впливають багато факторів. Ми виявили, що у дітей віком від 7 до 9 років під впливом неінгаляційних загальних анестетиків когнітивні показники порушуються більше, ніж у дітей старшого віку. За нашими даними, повторні наркози справляють більший руйнівний ефект на пам'ять у дітей, ніж перший наркоз. Ми виявили деякі гендерні особливості динаміки когнітивних функцій дітей у періопераційному періоді. Порушення оперативної пам'яті після кетамінового наркозу були більш вираженими у хлопчиків. Динаміка тривалої пам'яті та розумової працездатності були однаковими у дітей обох статей. Когнітивні показники дітей у періопераційному періоді мають слабку кореляцію з інтенсивністю болю. Із когнітивних показників дітей найбільше корелює з інтенсивністю болю тривала механічна пам'ять [26].

Загальні анестетики

У літературі є багато даних, які доводять зв'язок майже усіх загальних анестетиків (інгаляційних та неінгаляційних) з порушенням когнітивного стану пацієнтів після перенесеного наркозу.

Ми дослідили вплив анестезії неінгаляційними анестетиками та їхніми комбінаціями на когнітивні показники дітей у ранньому післяопераційному періоді та через місяць після наркозу. Після всіх наркозів (кетамін, кетамін + пропофол, ГОМК + кетамін, ГОМК + пропофол, ГОМК + тіопентал) спостерігали порушення когнітивних показників. Зниження пам'яті, особливо обсягу тривалої механічної пам'яті,

зберігається навіть через місяць після перенесеного наркозу [26].

Усенко Л.В. та співавт. у пацієнтів похилого віку спостерігали зниження когнітивних показників нижче за середній ступінь після наркозу у режимі атаралгезії: індукція тіопенталом натрію, базис-наркоз – фентаніл із сибазоном [24]. За результатами клінічних досліджень російських авторів [9] і за нашими даними [25], кетамін має значну психоушкоджувальну дію. Російські дослідники встановили, що кетамін спричиняє значні порушення пам'яті та інтелекту. Це навіть стало підставою для пропозиції виключити його з арсеналу анестезіології [12]. ПОКД у дітей після наркозу пропофолом бувають меншими, порівняно з наркозом кетаміном [25].

За даними інших дослідників, кетамін, навпаки, покращує когнітивний стан пацієнтів після операцій на серці. Ці автори пов'язують такий ефект з протизапальними властивостями кетаміну [66]. Mortero R.F. et al. [81] виявили, що додавання малих доз кетаміну пом'якшує гіповентиляцію, індуковану пропофолом, покращує настрої без змін розумових спроможностей після операції та, можливо, сприяє більш ранньому відновленню когнітивних функцій. В іншому дослідженні добровольцям вводили кетамін до досягнення концентрації у крові 50, 100 та 150 нг/мл. Мідазолам вводили болюсно в дозах 30, 14,5 і 12 мкг/кг кожні 30 хв до досягнення плазмової концентрації 30 нг/мл. Кетамін порушував мислення, сприйняття власного тіла, навколишнього середовища, часу, реальності та звуків. І кетамін, і мідазолам знижували розумові показники. Проте спільне введення цих препаратів знизило кількість пацієнтів зі зниженими показниками мислення та сприйняття власного тіла. Кетамін спричиняв активні думки, а рівень BIS-моніторингу відповідав повній притомності. Мідазолам спричиняв седацію з уповільненням думок і зниженням вольтажу BIS-моніторингу. Клінічний рівень седації був однаковим в обох випадках. Однак при спільному введенні цих препаратів і рівень розуміння, і BIS-моніторингу займали проміжне місце між показниками при окремому використанні препаратів. Механізм седації кетаміном досі не з'ясовано. Гіперактивація думок від субанестетичних доз кетаміну, можливо, пов'язана з підвищенням таламо-кортикальної активності, опосередкованої через стріарні механізми. Пресинаптичне інгібування ГАМК-рецепторів також може бути причиною зниження седації при спільному введенні кетаміну і мідазоламу. Автори дійшли висновку, що мідазолам пом'якшує перцептуальні та розумові порушення, індуковані малими дозами

кетаміну. Мідазолам не впливає на амнезію та зміни настрою, індуковані кетаміном [109].

Інгаляційні анестетики також впливають на вищі нервові функції. Порушення пам'яті наркозу в дітей зберігаються протягом 2 тижнів після фторотанового [9]. В іншому дослідженні виявлено менший вплив на когнітивні показники ксенонового наркозу порівняно з дезфлураном [42].

Hocker J. et al. [65] провели рандомізоване подвійне сліпе пілотне дослідження 101 пацієнта віком 65–83 років, які перенесли планові абдомінальні та урологічні операції тривалістю понад 2 год. Пацієнти були оперовані в умовах або ксенонової, або пропофолової анестезії з аналгезією суфентанілом. Когнітивні показники визначали напередодні операції, через 1, 6 та 30 діб після неї. ПОКД через добу після операції виявлено у 44% пацієнтів у групі ксенону та у 50% – у групі пропофолу, на 6-ту добу – відповідно у 12 і 18%, через місяць – у 6 та 12% пацієнтів. Хоча частота ПОКД після ксенонової анестезії була нижчою, ніж після пропофолової, міжгрупова різниця не була статистично значущою.

Думки дослідників щодо когнітивного впливу натрію оксибутирату (ГОМК – гамма-оксимасляна кислота) різняться. У деяких дослідженнях виявлено, що ГОМК у високих дозах спричиняє тривалу антероградну амнезію у людей [99, 111]. У двох дослідженнях доведено, що повторні інтраперитонеальні введення ГОМК у дозі 100 мг/кг порушують орієнтацію в просторі та пам'ять у щурів [58, 101]. Інші дослідники, навпаки, доводять, що одноразове введення ГОМК макакам-резус (до 250 мг/кг) і щурам (до 500 мг/кг) не порушує пам'ять та інші когнітивні навички [76, 82]. Redraza S. et al. дослідили вплив повторних доз ГОМК (10 та 100 мг/кг) на нейрони гіпокампа, префронтальної кори та робочу і просторову пам'ять у самців щурів. Вони виявили порушення пам'яті (робочої та орієнтації в просторі) у щурів після повторних ін'єкцій ГОМК. Автори застерігають, що повторні введення ГОМК молодими особами як «клубного наркотику» може призвести до порушень когнітивної та поведінкової сфери. Введення щурам потенційного антагоніста ГОМК-рецепторів (NSC-382) усувало всі морфологічні та когнітивні порушення [84]. Дані експериментального дослідження у людей свідчать про те, що ГОМК у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно та 4 г/70 кг перорально порушує робочу та епізодичну пам'ять [41, 62].

Ефименко В.Н. та співавт. [11] також спостерігали меншу психоушкоджувальну дію пропофолового наркозу порівняно з інгаляційним наркозом з індукцією тіопенталом з ГОМК. Basgul E. et al. [36] вважають, що

частота та вираженість ПОКД не залежать від виду анестетика.

Опіоїди

У роботі *Б.М.Ткач* виявлено, що вживання психоактивних речовин загрожує когнітивному здоров'ю – здатності самостійно приймати адаптивне рішення, особливо в перехідному віці між підлітковим та юнацьким – в період онтогенезу, на який припадає поява дихотомії у когнітивному стані [20].

В іншому дослідженні виявлено, що у пацієнтів, які отримували опіоїди перорально, когнітивні показники були гіршими, ніж у тих, яких знеболювали опіоїдами внутрішньовенно шляхом контрольованої пацієнтом аналгезії (КПА). Старші пацієнти мали більш пригнічені когнітивні показники [113].

В осіб, які рано (до 17 років) почали вживати марихуану, спостерігається зменшення частки сірої речовини в корі великих півкуль. Експериментальні дані свідчать про більш виражені гістологічні зміни від застосування канабіноїдів у тварин перипубертатного віку, ніж у дорослих [59].

Алкоголь

Hudetz J.A. et al. [67] встановили, що зловживання алкоголем у літніх пацієнтів є фактором ризику виникнення післяопераційних когнітивних дисфункцій з порушенням орієнтації в просторі та виконання завдань, які відіграють важливу роль в якості життя.

Duarte R. et al. порівнювали у добровольців ефект етанолу (80 мг/100 мл), різних концентрацій закису азоту (15 та 25%) та севофлурану (0,3 та 0,5%) на швидкість і точність виконання психомоторних тестів, пам'ять, чутливість до болю та дотику. Всі досліджені препарати спричинили однаковий рівень ненормальних відчуттів, але севофлуран викликав більш виражене відчуття сонливості, уповільнення реакцій, втрату пам'яті, тоді як закис азоту мав більшу аналгетичну дію. Етанол спричиняв помітне відчуття сп'яніння, але меншу сонливість та аналгезію. Таким чином, автори виявили деякі особливості дії субанестетичних доз досліджуваних препаратів, які вони рекомендують урахувувати при використанні їх для седатії та аналгезії [50].

Стрес

Rasmussen L.S. et al. виявили, що добова варіація рівня кортизолу в слині тісно корелює з ПОКД, та дійшли висновку, що порушення циркадного ритму кортизолу і метаболічний ендокринний стрес можуть бути важливими механізмами розвитку когнітивних дисфункцій після великих операцій [92]. Однак подальші дослідження цих авторів у межах ISPOCD II не виявили причинної ролі операційного стресу в розвитку ПОКД.

Ми не виявили кореляції між когнітивними показниками і рівнем кортизолу та пролактину в сироватці крові дітей у періопераційному періоді. Проте за нашими даними, між рівнем передопераційного страху та максимальним зниженням тривалої механічної пам'яті в ранньому післяопераційному періоді існує помірна позитивна кореляція [26].

Можливості фармакологічної корекції періопераційних когнітивних дисфункцій

Найчастіше з метою покращення когнітивного стану пацієнтів застосовують препарати групи ноотропів, які поліпшують синтез нуклеїнових кислот у нейронах і медіаторний обмін [3, 13, 69, 97, 102]. Ноотропи також називають нейрометаболічними церебропротекторами, а в англійській літературі часто вживають термін «cognitive enhancer» (посилювач когнітивних функцій) [30].

Пірацетам – це ноотропний препарат нерцепторного типу дії, у нього не виявлено власних ділянок зв'язування, і він не проявляє афінитету до більшості відомих рецепторів. Тому основний механізм нейропротективної дії пірацетаму пов'язаний зі змінами метаболічних та біоенергетичних процесів у нервовій клітині, підвищенням швидкості обігу інформаційних макромолекул та активацією синтезу білка. Пірацетам покращує енергетичний метаболізм, нейротрансмісію, мікроциркуляцію, утилізацію глюкози, синтез АТФ у головному мозку. Він відновлює щільність і пластичність постсинаптичних М-холінергетичних і NMDA-рецепторів (глутаматергічних). Пірацетам також модулює функції амінергічних систем: серотонінергічної, дофамінергічної, норадренергічної та глутаматергічної. Доведено позитивну роль пірацетаму в корекції порушень спроможності до навчання внаслідок пренатальної алкоголізації [17]. Нейропротективна дія пірацетаму також використовується при хронічній алкогольній та медикаментозній інтоксикації. Семенова Т.А. та співавт. для захисту головного мозку на момент реконструкції сонної артерії вводили внутрішньокаротидно пірацетам у дозі 20 мл, а внутрішньовенно – ГОМК у дозі 30 мг/кг і преднізолон у дозі 30–60 мг. За даними цих авторів, застосування пірацетаму дає змогу запобігти реперфузійним ускладненням і гіпоксичним ушкодженням у зоні ішемії [17]. Мелконян Д.Л. та співавт. для профілактики психотичних порушень після анестезії кетаміном за 5 хв перед завершенням операції внутрішньовенно вводили пірацетам (Ноотропіл) у дозі

40 мг/кг, що знизило частоту психотичних реакцій з 23,3 до 3,5% [13]. За даними А.В. Бадинова та співавт. [2], пірацетам не скорочував час відновлення свідомості після наркозу в дорослих пацієнтів, тоді як цитиколін істотно скорочував цей час. У дітей доведено ефективність пірацетаму для профілактики ПОКД після кетамінового наркозу [5]. Для профілактики ПОКД у дорослих застосовують тіоцетам – комбінацію пірацетаму з тіотріазоліном [21, 23].

На підставі отриманих нами в експерименті даних, які свідчать про протективну дію пірацетаму від нейротоксичності неінгаляційних анестетиків, ми розробили методику церебропротекції на основі цього ноотропу. Ефективність пірацетаму в профілактиці ПОКД у дітей ми перевірили клінічно при загальній анестезії неінгаляційними анестетиками. Введення пірацетаму одноразово внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг наприкінці наркозу покращує когнітивні показники у дітей після наркозу неінгаляційними анестетиками та скорочує строки їхнього відновлення. Така методика церебропротекції з використанням пірацетаму відновлює когнітивні показники дітей до передопераційного рівня протягом 5–7 діб після перенесеного наркозу. Пірацетам у нашому дослідженні також покращував клінічний перебіг раннього післянаркозного періоду: скорочував час прокидання, знижував частоту блювання та покращував сон у першу післяопераційну ніч [26].

У роботі Прасмицького О.Т. та співавт. [15] для профілактики ПОКД у дорослих пацієнтів після лапароскопічної холецистектомії рекомендовано призначати вітамінний комплекс – цитофлавін. Автори пояснюють позитивний ефект цього препарату на когнітивні функції збільшенням здатності еритроцитів до деформації, що покращує доставку кисню до тканин.

В експериментальній роботі Фролової О.В. та співавт. на щурах для покращення когнітивних функцій після кетамінової анестезії використано церебралізін – витяжку з мозкової тканини свиней [27]. Бучакчійська Н.В. та співавт. доводять, що церебралізін покращує когнітивні показники пацієнтів після реконструктивних операцій на церебральних артеріях [4].

У роботі Слькіна І.О. та співавт. застосування нейропептидного препарату дельтарану забезпечувало оптимальні умови для проведення операції на органі зору в умовах анестезії на основі кетаміну, фторотану, мідазоламу та пропофолу в комбінації з фентанілом і збереження психіки в післяопераційному періоді [10].

Антагоніст бензодіазепінів – флумазеніл – прискорює відновлення психомоторних функцій після

введення мідазолamu в режимі “conscious sedation” [60]. Флумазеніл у дозі 1 мг на етапі пробудження покращує відновлення вищих кортикальних і нейромоторних функцій після галотанової, севофлюранової, ізофлюранової анестезій [114].

Спроби використання антагоністів рецепторів, на які діють загальні анестетики в ЦНС, з метою усунення їхньої нейротоксичної дії є обнадійливими, але ще далекі від клінічного застосування, особливо у дітей. Наприклад, в експерименті на щурах доведено, що NCS-382, який є можливим антагоністом ГОМК-рецепторів, ефективно усуває нейротоксичну дію ГОМК та порушення пам'яті під його впливом [84]. За даними Saab B.J. et al. [96], уведення мишам інгібітору α -5-субодиниці ГАМК_A-рецепторів (L-655,708) перед анестезією ізофлюраном повністю запобігало порушенням пам'яті, не змінюючи необхідну для іммобілізації дозу ізофлюрану.

У деяких дослідженнях доведено протективну роль літію від нейротоксичної дії анестетиків [108]. Перспективними напрямками є застосування для покращення когнітивних показників агоністів глутаматних рецепторів, антагоністів серотонінових рецепторів, а також нових препаратів з ексклюзивною селективністю до молекул, задіяних у синапсах і відповідальних за функції пам'яті [59].

У профілактиці ПОКД мають значення також другорядні фактори впливу на церебральний метаболізм. Наприклад, Усенко Л.В. та співавт. виявили позитивну роль гострої нормоволемічної гемодилуції з використанням перфторану на повноту післяопераційної психоневрологічної та соціальної реабілітації пацієнтів похилого віку [22].

Ефективність більшості з нейропротективних препаратів визначали на експериментальних моделях інсульту у тварин, а потім екстраполювали на пацієнтів з інсультом. Частка білої речовини головного мозку в людей і тварин різна: у людей – приблизно 50%, у гризунів – 10% [46]. Більшість нейропротекторів розробляли для нейронального захисту сірої речовини

У.А.Фесенко, К.А.Хижняк

ПРОБЛЕМА КОГНИТИВНИХ ДИСФУНКЦИЙ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Проанализированы данные литературы, результаты международных рандомизированных исследований и собственных исследований периоперационных когнитивных дисфункций.

Ключевые слова: когнитивные функции, анестезия, нейротоксичность.

U.A.Fesenko, K.A.Khizhnyak

PROBLEM OF COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN ANESTHESIOLOGY

The literature dates, results of international randomized studies and author's investigation on perioperative cognitive dysfunctions are analyzed.

Key words: cognitive functions, anesthesia, neurotoxicity.

головного мозку, тобто вони могли бути кориснішими для гризунів, а не для людей [34]. Однією з причин неефективності нейропротекторів може бути проблема проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр, особливо це стосується нейропептидів.

Незважаючи на велику кількість препаратів, які діють на когнітивну сферу, вибір методу церебропротекції від нейротоксичної дії загальних анестетиків досить обмежений. Більшість церебропротекторів розроблено для застосування при пошкодженнях головного мозку, тоді як патофізіологічні механізми, які лежать в основі порушень когнітивних функцій при ушкодженнях головного мозку (травматичних, ішемічних, гіпоксичних, дегенеративних) та при дії загальних анестетиків, дуже відрізняються. При ушкодженнях головного мозку переважає загибель клітин шляхом некрозу, який передбачає активацію глутаматного каскаду, ексайтотоксичності. Нейротоксична дія загальних анестетиків реалізується шляхом активації апоптозу – запрограмованої загибелі нейронів.

ВИСНОВКИ

На сьогодні ніхто не заперечує існування проблеми періопераційних когнітивних дисфункцій та значну причинну роль в їх розвитку загальної анестезії. Можливо, варто вживати термін «післянаркозні когнітивні дисфункції», що більш відповідає їхній суті. Незважаючи на численні експериментальні та клінічні дані, в інструкціях загальних анестетиків не зазначено їхню тривалу післядію на когнітивну сферу, тому анестезіологи опинилися в незручній ситуації як відповідальні за їхнє введення. Проблему ПОКД називають то скринєю Пандори, яку не слід було відкривати, то драконом, якого неможливо вбити [110]. Подальші дослідження слід проводити в напрямі розробки ефективних методів запобігання ПОКД.

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції (118 джерел)