

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н. Ю. Ибрагимов, К. М. Лебединский, Б. Е. Микиртурмов,
В. Я. Гельман, С. В. Оболенский, В. С. Казарин

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Госпиталь ветеранов войн, Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург

Risk Factors for Postoperative Cognitive Dysfunctions in Elderly Patients

N. Yu. Ibragimov, K. M. Lebedinsky, B. Ye. Mikirtumov,
V. Ya. Gelman, S. V. Obolensky, V. S. Kazarin

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Hospital of War Veterans, Russian Agency for Health Care
War Veterans Hospital, R. R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg

Цель работы — изучить влияние широкого спектра факторов на развитие послеоперационного делирия у пожилых больных и зависимости динамики их когнитивных функций от вида анестезии и сроков после операции. **Материал и методы.** В исследование были включены 100 пациентов в возрасте 65–90 лет, оперированных в плановом порядке под общей, регионарной и комбинированной анестезией. Когнитивный статус оценивали до операции, а также в первые, четвертые и седьмые сутки после операции при помощи теста MMSE. Диагноз делирия в послеоперационном периоде устанавливали на основе опроса, исходя из диагностических критериев МКБ-10 и DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) и верифицировали консультацией психиатра. **Результаты.** В течение первых двух суток после операции делирий развился у 17 пациентов. Статистически значимыми факторами риска его развития оказались повышенный уровень натрия плазмы ($p < 0,000001$), лейкоцитоз ($p < 0,00002$) и вид послеоперационного обезбоживания ($p < 0,02$). Достоверным было ухудшение результатов тестирования MMSE на всех этапах после операции по отношению к дооперационным данным ($p < 0,05$). При сравнении между собой результатов, полученных в первые, четвертые и седьмые сутки, в динамике наблюдается достоверное улучшение показателей когнитивного статуса. Анализ показал отсутствие достоверных различий динамики MMSE между группами общей, регионарной и комбинированной анестезии на всех этапах исследования. **Заключение.** Операция и анестезия приводят у пожилых больных к значимому ухудшению когнитивных функций даже в том случае, если развития делирия удается избежать. Существует достоверная связь развития делирия с лейкоцитозом, гипернатриемией и выбором послеоперационного обезбоживания. **Ключевые слова:** анестезия, послеоперационный делирий, когнитивный статус, MMSE, пожилой возраст.

Objective: to study the impact of a wide spectrum of factors on the development of postoperative delirium in elderly patients in relation to the changes in their cognitive functions depending on the type of anesthesia and period after surgery. **Subjects and methods.** The study covered 100 patients aged 65–90 years who had been electively operated on under general, regional, and combined anesthesia. Their cognitive status was elevated before and 1, 4, and 7 days after surgery, by using the Mini-Mental State Examination (MMSE) schedule. The diagnosis was postoperatively established on the basis of interviews, by applying the diagnostic criteria of ICD-10 and DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) and verified by a psychiatrist's consultation. **Results.** Seventeen patients developed delirium within the first two days following surgery. Elevated plasma sodium ($p < 0.000001$), leukocytosis ($p < 0.00002$), and postoperative analgesia mode ($p < 0.02$) proved to be statistically significant risk factors for delirium. Worse results of MMSE tests at all postoperative stages than those obtained prior to surgery were significant ($p < 0.05$). Comparing the results obtained on days 1, 4, and 7 showed a significant cognitive improvement. Analysis indicated no significant differences in MMSE changes between the groups of general, regional, and combined anesthesia at all study stages. **Conclusion.** In elderly patients, surgery and anesthesia lead to a considerable deterioration of cognitive functions even if the development of delirium can be avoided. There is a significant correlation of the development of delirium with leukocytosis, hypernatremia, and postoperative analgesia mode. **Key words:** anesthesia, postoperative delirium, cognitive status, MMSE, elderly age.

Послеоперационные когнитивные нарушения и делириозное помрачение сознания представляют достаточно частое осложнение у пожилых пациентов. Клиника делирия складывается из нарушений ориентировки во времени и пространстве, которые могут чередоваться с периодами ясного сознания и критического отноше-

ния к болезни, расстройств памяти, мышления и речи, нарушений восприятия, в том числе зрительных и слуховых галлюцинаций; психомоторного возбуждения и нарушения цикла сон бодрствование [1].

Частота послеоперационного делирия колеблется в пределах от 10 до 40% [2, 3], а по утверждению ряда авто-

Распределение больных до операции по виду анестезии

Показатель	Значения показателей в группах в зависимости от вида анестезии		
	общая (n=28)	регионарная (n=56)	комбинированная (n=16)
Мужчины : женщины	12:16	18:38	7:9
Средний возраст	76,1±1,2	74,6±0,94	76,2±1,8
Среднее образование — да : нет	20: 8	40:16	9:7
Курение — да : нет	4:24	8:48	2:14
Злоупотребление алкоголем — да : нет	7:21	10:46	3:13
Сопутствующая патология:			
• сердечно-сосудистые заболевания	28	56	16
• заболевания органов дыхания	16	20	12
• заболевания ЖКТ	24	27	9
• заболевания мочеполовой системы	3	18	4
• сахарный диабет	4	11	0
Области оперативных вмешательств:			
• общая хирургия	21	9	6
• травматология и ортопедия	6	41	9
• урология	1	6	1

ров, достигает 64% [4]. Очевидно, такой значительный разброс показателей обусловлен недостатком единообразия и четкости в выявлении и документировании симптомов делирия. За рубежом это осложнение изучается в рамках программы ISPOCD (англ. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) [5, 6]. Ее целями являются выявление факторов риска и оценка тяжести нарушений когнитивных функций, обучение среднего медицинского персонала диагностике и лечению послеоперационного делирия, а также поиск направлений его профилактики. Тем не менее, несмотря на многолетние усилия и значительное количество публикаций, противоречивой остается трактовка многих сторон проблемы, и, прежде всего — спектра и удельного веса факторов риска [7].

Цель работы — изучить влияние широкого списка факторов на развитие послеоперационного делирия у пожилых больных и зависимости динамики их когнитивных функций от вида анестезии и сроков после операции.

Материалы и методы

Исследовано 100 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет, оперированных в плановом порядке в РНИИТО им. Р. Р. Вредена и Санкт-Петербургском Госпитале ветеранов войн под общей, регионарной и комбинированной анестезией. Характеристики этих трех подгрупп представлены в табл. 1.

Стандартное обследование у всех больных включало клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровней электролитов плазмы крови в послеоперационном периоде, исследование времени свертывания крови по Lee-White и времени кровотечения по Сухареву, определение группы крови и резус-фактора, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ и осмотры терапевта и анестезиолога. Премедикация у всех пациентов предполагала прием на ночь 0,5 мг феназепамы, а за 30 мин до операции — внутримышечное введение 1 мг феназепамы или 10 мг диазепамы. Общая анестезия включала индукцию пропофолом в дозе 1,5–2,5 мг·кг⁻¹ с поддержанием ингаляцией смеси закиси азота с кислородом (2:1). Анальгезию осуществляли фракционным введением фентанила, миоплегию для интубации трахеи обеспечивали сукцинилхолином (2 мг·кг⁻¹), продленный нейромышечный блок — ардуаном в стандартных дозах. ИВЛ проводили в режиме нормовентиляции

(PaCO₂ 35–37 мм рт. ст.). Выбор регионарных блокад включал спинальную, эпидуральную и комбинированную спинально-эпидуральную анестезию. Для спинальной анестезии использовали 0,5% раствор бупивакаина, при проведении эпидуральных блокад с катетеризацией эпидурального пространства интраоперационно использовали 2% раствор лидокаина или 0,75% раствор ропивакаина. Комбинация общей и регионарной анестезии предполагала, что гипнотический компонент обеспечивался ингаляцией смеси закиси азота с кислородом (2:1) через эндотрахеальную трубку на фоне миоплегии и ИВЛ, а анальгетический — только эпидуральной блокадой.

Критериями исключения из исследования были наличие в анамнезе психических заболеваний, состояние деменции, черепно-мозговая травма, приём психотропных препаратов, алкогольное опьянение, кардио- и нейрохирургические операции. Для исключения деменции всех больных до операции тестировали с помощью опросника MMSE (англ. Mini mental state examination), состоящего из 11 вопросов, направленных на изучение когнитивных функций — ориентировки во времени (максимальный балл 5) и месте (5), восприятия и памяти (6), концентрации внимания и счета (5), речевых функций (9). [5]. Пациенты, которые не набрали 23 балла по MMSE, не были включены в исследование. Всем больным, включенным в исследование, тестирование по MMSE проводили также в первые, четвертые и седьмые сутки после операции.

Диагноз делирия в послеоперационном периоде устанавливали на основе опроса, исходя из диагностических критериев МКБ-10 [8] и DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) [9] и верифицировали консультацией психиатра.

Все факторы, потенциально способные влиять на развитие делирия, были разделены на три группы. К дооперационным (фоновым) факторам отнесли пол, возраст, образовательный ценз, курение, злоупотребление алкоголем, сопутствующие заболевания. Интраоперационные факторы представлены видом операции, выбором и длительностью анестезии, интраоперационной кровопотерей (гравиметрический метод, учет объемов в аспираторе и Cell Saver'e) и гемотрансфузией, послеоперационные — видом обезболивания (эпидуральное или системное), данными клинического анализа крови и ионограммы плазмы.

Анализ данных проводили в пакете Statistica 6.0. Факторы риска, влияющие на развитие делирия, отбирали дискриминантным анализом. Кроме того, все показатели с нормальным распределением обрабатывали с помощью *t*-критерия Стьюдента, а логические переменные и данные с распределениями, отличными от нормального — с использованием непараметрических критериев Спирмена, Уилкоксона, Манна-Уитни и метода дисперсионного анализа (ANOVA).

Таблица 2

Основные факторы риска послеоперационного делирия

Потенциальные факторы риска	Значения показателей в группах		
	с делирием (n=17)	без делирия (n=83)	p
Мужчины : женщины	9:8	29:54	>0,05
Возраст	77,9±1,9	74,7±0,7	>0,05
Среднее образование — да : нет	12:5	58:25	>0,05
Курение — да : нет	1:16	13:70	>0,05
Злоупотребление алкоголем — да : нет	14:3	17:66	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	17	83	>0,05
Заболевания органов дыхания	12	36	>0,05
Болезни органов пищеварения	9	50	>0,05
Болезни мочеполовой системы	4	21	>0,05
Сахарный диабет	1	14	>0,05
Вид анестезии:			
• общая	5	23	>0,05
• регионарная	5	51	>0,05
• комбинированная	7	9	>0,05
Длительность анестезии, мин	146,5±14,8	146,8±5,3	>0,05
Объем кровопотери, мл	819,9±21,4	508,8±41,1	>0,05
Объем трансфузии эритроцитов, мл	860,9±289,7	563,9±38,7	>0,05
Число эритроцитов, ×10 ¹² л ⁻¹	3,42±0,13	3,62±0,04	>0,05
Содержание гемоглобина, г·л ⁻¹	108,6±3,5	114,2±1,4	>0,05
Число лейкоцитов, ×10 ⁹ л ⁻¹	14,9±0,8	10,8±0,3	<0,00002
Общий белок плазмы, г·л ⁻¹	64,7±1,9	67,1±1,3	>0,05
Показатель гематокрита	0,318±0,012	0,306±0,006	>0,05
[Na ⁺] плазмы, ммоль·л ⁻¹	147,7±1,2	136,4±0,4	<0,000001
Послеоперационное обезболивание:			
Системное : Эпидуральное (ЭА)	6:11	54:29	<0,02
Местный анестетик при ЭА:			
Лидокаин : Ропивакаин	7:4	17:12	>0,05

Результаты и обсуждение

В течение первых двух суток после операции делирий развился у 17 пациентов (9 мужчин и 8 женщин). Средний возраст этих больных составил 77,9±1,9 года, тогда как в остальной группе — 74,7±0,7 года (p>0,05). В группе делирия семи пациентам выполняли общехирургические операции, а десяти — эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов. У десяти больных наблюдали гиперактивную форму делирия с преобладанием агитации, раздражительности и агрессии, у трех — гипоактивную форму с преобладанием заторможенности, сонливости и апатии, у четырех пациентов отмечена смешанная форма с примерно равной пропорцией этих расстройств. Клиника имела тенденцию нарастать к вечеру, еще более усиливаясь ночью и уменьшаясь к утру.

Результаты анализа влияния дооперационных факторов на развитие послеоперационного делирия представлены в табл. 2. Хочется особо отметить, что вид метода анестезии по всем трём подгруппам не проявил достоверной связи с развитием делирия. Статистически недостоверным оказалось и влияние представленных в таблице других интраоперационных факторов.

В то же время, у 11 из 17 больных из группы делирия уровень натрия плазмы после операции оказался существенно выше нормы, составив в среднем 152,5±0,5 ммоль·л⁻¹ (p<0,000001 по сравнению с группой пациентов, избежавших осложнения — 136,4±0,4 ммоль·л⁻¹). Содержание лейкоцитов в периферической крови у пациентов с делирием также оказалось достоверно более высоким — (17,3±0,4) 10⁹ л⁻¹ против (10,8±0,3) 10⁹ л⁻¹ (p<0,00002). Другие лабораторные показатели не продемонстрировали существенных различий между пациентами из группы делирия и избежавшими его развития (табл. 2).

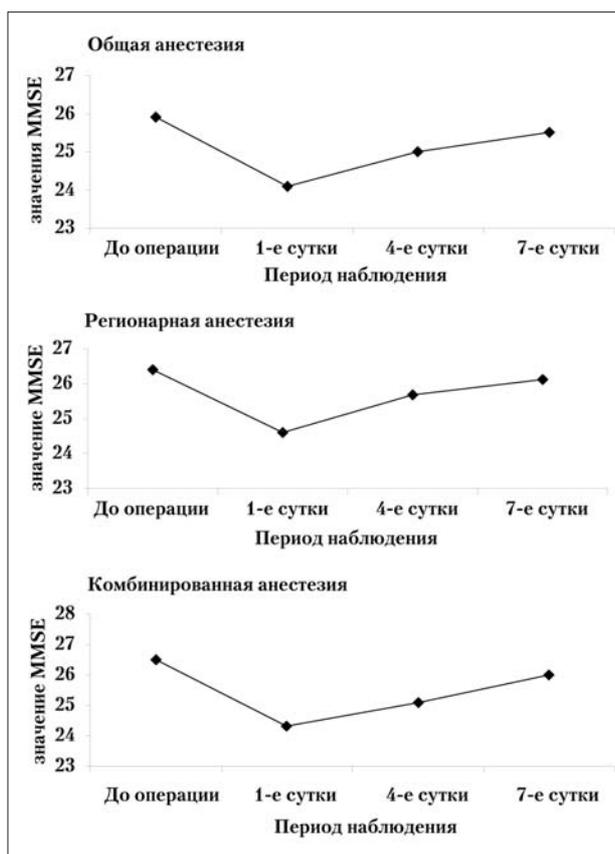
Дисперсионный анализ выделил вид послеоперационного обезболивания как один из потенциальных факторов риска развития делирия: 6 из 17 пациентов с делирием получали фракционное введение промедола, а 11 — эпидуральную анальгезию 2% раствором лидокаина (7 больных) или 0,75% раствором ропивакаина (4 наблюдения). То, что системная анальгезия оказалась сопряженной с более низкой частотой развития делирия (p<0,02), стало для нас неожиданностью.

Динамика результатов тестирования 83 пациентов, избежавших развития послеоперационного делирия, по шкале MMSE представлена в табл. 3. Как вид-

Таблица 3

Показатели MMSE до и после операции у 83 пациентов, избежавших развития делирия

	Среднее	Минимум	Максимум	Границы ДИ 95%
До операции	26,3±0,14	23	29	25,99—26,55
После операции:				
1-е сутки	24,5±0,14	23	27	24,17—24,74
4-е сутки	25,5±0,17	23	29	25,14—25,84
7-е сутки	25,9±0,16	23	29	25,62—26,25



Динамика MMSE у больных, избежавших развития делирия, в зависимости от вида анестезии.

но из её данных, динамика оценки MMSE после операции оказалась весьма заметной и статистически значимой ($p < 0,05$). Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил достоверное ухудшение результатов тестирования на всех этапах после операции по отношению к дооперационным. В то же время, при сравнении между собой результатов, полученных на первые, четвертые и седьмые сутки, в динамике наблюдается достоверное улучшение показателей когнитивного статуса.

Что касается влияния на показатели MMSE выбора метода анестезии, анализ показал отсутствие достоверных различий между общей, регионарной и комбинированной анестезией (рис. 1) на всех этапах исследования как при оценке исходного статуса (что подтверждает эффективность рандомизации), так и в послеоперационном периоде. В течение всего срока наблюдения в каждой из трех подгрупп отмечалось постепенное улучшение когнитивного статуса, однако даже на 7-е сутки после операции не было достигнуто исходное состояние.

Итак, операция и анестезия приводят у пожилых больных к значимому ухудшению когнитивных функций даже в том случае, если развития делирия удастся избежать. Восстановление этих функций до исходного уровня не происходит даже к 7-м суткам послеоперационного периода. Важно отметить, что динамика когнитивного статуса в нашем материале

не продемонстрировала значимой связи с выбором метода анестезии. Отметим, что «типичная» для наших базовых учреждений схема поддержания анестезии ингаляцией N_2O , хотя и не отличается мощностью гипнотического компонента, ни в одном случае не приводила к признакам его неадекватности (гемодинамические реакции, слезотечение, увеличение потребности в миорелаксантах, «воспоминания» и т. д.). Кроме того, все пациенты в этом плане были в равных условиях, и потому выявленные факторы риска развития делирия представляются вполне реальными.

Полученные результаты не подтверждают роли значительной части факторов, которые рассматриваются как возможные причины послеоперационного делирия — возраста, уровня образования, выбора и продолжительности анестезии, объема кровопотери и гемотрансфузии и т. д. [10–12]. С другой стороны, наши данные демонстрируют достоверную связь между делирием и лейкоцитозом, гипернатриемией и видом послеоперационного обезболивания.

Гипернатриемия, связанная, очевидно, с перспирацией на фоне лихорадки или высокой температуры внешней среды при относительном избытке инфузии натрийсодержащих растворов, представляется нам особенно интересной находкой, поскольку предоставляет шанс целенаправленной профилактики послеоперационных когнитивных расстройств. Повидимому, целесообразно исследовать возможность снижения частоты послеоперационного делирия у пожилых пациентов коррекцией состава инфузионной терапии с частичной заменой солевых растворов на растворы глюкозы при тщательном контроле уровня электролитов.

Как уже отмечалось, неожиданной оказалась связь между развитием делирия и методом послеоперационного обезболивания. На нашем материале трудно определенно высказаться о причинах, по которым системное введение анальгетиков ассоциировалось с достоверно меньшей частотой делирия по сравнению с эпидуральным обезболиванием; для их уточнения необходимы дополнительные исследования. Пока в качестве такой причины можно исключить лишь влияние хорошо изученных метаболитов лидокаина глицинксилидина и моноэтилглицинксилидина: эти вещества могут вызывать неспецифическое угнетение ЦНС, но не когнитивные нарушения и делирий. К тому же выводу подводит и отсутствие связи между развитием делирия и выбором местного анестетика.

Наконец, одна из задач работы привлечь внимание коллег к больным с гипоактивной формой делирия, протекающей на фоне оглушенности. Именно эта форма обычно остается нераспознанной, приводя в итоге к деменции, а иногда (при внезапном развитии активной фазы!) и к смертельному исходу.

Литература

1. Снежневский А. В. Общая психопатология. Курс лекций. М.: Мед-пресс-информ; 2001.
2. Herrick I. A., Ganapathy S., Komar W. et al. Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia* 1996; 51 (4): 356–360.
3. Kamitani K., Higuchi A., Asahi T., Yoshida H. Postoperative delirium after general anesthesia vs. spinal anesthesia in geriatric patients. *Masui* 2003; 52 (9): 972–975.
4. Gustafson Y., Berggren D., Brannstrom B. et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988; 36 (6): 525–530.
5. Papaioannou A., Fraidakis O., Michaloudis D. et al. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (7): 492–499.
6. Rasmussen H., Rasmussen L. S., Canet J. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351: 857–861.
7. Bitsch M. S., Foss N. B., Kristensen B. B., Kehlet H. Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture. *Acta Orthop. Scand.* 2004; 75 (4): 378–389.
8. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders. Geneva: WHO; 1992.
9. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV). Washington: DC APA; 1994.
10. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth. Scand.* 2003; 47 (3): 260–266.
11. Schneider F., Böhner H., Habel U. Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2002; 24 (1): 28–34.
12. Yamagata K., Onizawa K., Yusa H. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing head and neck cancer surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 34 (1): 33–36.

Поступила 25.10.07

**ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН приглашает
принять участие в работе научной конференции молодых учёных
«Современные методы диагностики и лечения
в экспериментальной и клинической реаниматологии»
2 декабря 2008 г.**

**Организаторы конференции:
Российская академия медицинских наук
НИИ общей реаниматологии РАМН
Совет молодых учёных ГУ НИИ ОР РАМН
Кафедра анестезиологии-реаниматологии МГМСУ
Национальный совет по реанимации
Фонд медицины критических состояний**

В рамках конференции планируется рассмотрение и обсуждение вопросов общепатологических и клинических закономерностей развития критических, терминальных и постреанимационных состояний, путей их коррекции.

К участию в конференции приглашаются молодые учёные (научные сотрудники, аспиранты, ординаторы в возрасте до 35 лет).

Лучшие доклады будут отмечены денежными премиями (1 место — 10 тыс., 2 место — 7 тыс., 3 место — 5 тыс.).

По всем вопросам обращаться к координатору или в оргкомитет конференции.

Координатор:

Герасимов Лев Владимирович. E-mail: lev-gerasimov@ya.ru.

Оргкомитет конференции:

107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. НИИ общей реаниматологии РАМН.

Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru. <http://www.niiorramn.ru>.