

Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии

В. В. Мороз, В. Т. Долгих*, С. А. Карпицкая

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР)
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: В. В. Мороз, В. Т. Долгих, С. А. Карпицкая. Влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (2): 4–11. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-2-4-11> [На русск. и англ.]

Резюме

Цель исследования. Уменьшить когнитивные нарушения при лапароскопической холецистэктомии путем периоперационного назначения препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью под контролем стабิโลграфии.

Материалы и методы. Изучили влияние общей анестезии и антиоксидантов на когнитивные и стато-локомоторные функции при лапароскопической холецистэктомии. Обследовали 90 пациентов с острым калькулезным холециститом, случайным образом разбитых на три опытные группы по 30 человек в каждой. Контрольную группу составили 24 здоровых донора. Пациентам I опытной группы антиоксиданты не назначали, пациенты II группы в послеоперационном периоде получали препарат, содержащий натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорида гексагидрат, натрия фумарат (комбинированный антиоксидантный препарат), а пациенты III группы — метилэтилпиридинол. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и формам воспалительно-деструктивного процесса в желчном пузыре. Оперативное вмешательство осуществляли под эндотрахеальным наркозом. Премедикацию выполняли с помощью атропина и промедола, а индукцию осуществляли пропофолом, фентанилом и лисиноном. Анестезию поддерживали севофлюраном, анальгезию — фентанилом, миорелаксацию — нимбексом. Больных обследовали до операции, через 24 и 48 часов после операции. В группах больных, получавших антиоксидантную терапию, забор крови для гематологических и биохимических исследований проводили через 30 мин после введения антиоксидантов. Стабิโลграфические исследования и тест МоСА (Монреальская шкала) проводили перед введением антиоксидантов до операции и после операции — на 2-е и 3-и сутки.

Результаты. С помощью нейропсихологического тестирования выявили послеоперационные когнитивные дисфункции на фоне стандартной терапии: нарушения внимания и его концентрации, исполнительной функции, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации (21 балл по шкале МоСА против 28–30 баллов для нормы). Установили, что патогенетическими факторами когнитивной дисфункции является недостаточность антиоксидантной защиты, снижение содержания ФНО- α и повышение содержания интерлейкина-18 на фоне увеличенной концентрации С-реактивного белка в плазме крови, что проявляется активацией процессов свободно-радикального окисления, снижением мощности антиоксидантной системы и факторов неспецифической резистентности. Периоперационное использование антиоксидантов комбинированного антиоксидантного препарата и метилэтилпиридинола снижает частоту и степень выраженности послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после лапароскопической холецистэктомии.

Заключение. Важнейшими патогенетическими факторами формирования когнитивных дисфункций после лапароскопической холецистэктомии являются активация процессов свободно-радикального окисления, снижение мощности системы антиоксидантной защиты, недостаточность факторов неспецифической резистентности. Включение в стандартную терапию комбинированного антиоксидантного препарата либо метилэтилпиридинола уменьшает интенсивность образования радикальных форм кислорода, сохраняет антиоксидантный потенциал, активируют синтез и секрецию факторов неспецифической резистентности, предупреждая развитие и уменьшая выраженность когнитивных расстройств в периоперационном периоде. Нейропсихологическое тестирование и стабิโลграфическое обследование позволяет выявлять риск развития когнитивных нарушений у пациентов после лапароскопической холецистэктомии и применять для их предупреждения антиоксидантную терапию.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия; когнитивные нарушения; свободно-радикальное окисление; антиоксидантная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Адрес для корреспонденции:

Владимир Терентьевич Долгих
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Correspondence to:

Vladimir T. Dolgikh
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Impact of General Anesthesia and Antioxidants on Cognitive, Static and Locomotor Functions During Laparoscopic Cholecystectomy

Viktor V. Moroz, Vladimir T. Dolgikh*, Sofya A. Karpitskaya

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Reabilitology
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Aim of the study: to reduce cognitive impairment during laparoscopic cholecystectomy by perioperative administration of drugs with antihypoxic and antioxidant effects under the control of stabilography.

Materials and methods. We studied the effect of general anesthesia and antioxidants on cognitive, static and locomotor functions during laparoscopic cholecystectomy. We studied 90 patients with acute calculous cholecystitis randomized into three experimental groups ($n=30$, each group). The control group was composed of 24 healthy individuals. Group 1 patients received no antioxidants, group 2 patients received the combination antioxidant drug (sodium fumarate+sodium chloride+potassium chloride+magnesium chloride) in the post-operative period, and group 3 patients received methylethylpyridinol. The patient groups were comparable in sex, age and type of inflammatory and destructive process in the gallbladder. Surgical intervention was performed under endotracheal anesthesia. Premedication with atropine and promedol was given, and anesthesia induction was carried out with propofol, fentanyl and suxamethonium. Sevoflurane, fentanyl and cisatracurium were employed to maintain anesthesia, analgesia and myorelaxation, respectively. The patients were examined before surgery, 24 and 48 hours after surgery. In the groups of patients who received antioxidant therapy, blood sampling for hematological and biochemical examinations was performed 30 min after the administration of antioxidants. Stabilographic studies and MoCA test (Montreal Scale) were performed before antioxidant administration prior to surgery and after surgery, on days 2 and 3.

Results. Neuropsychological testing revealed postoperative cognitive dysfunction on standard therapy which included impaired attention and concentration, executive function, memory, speech, visual constructional skills, abstract thinking, counting, and orientation (21 points on the MoCA scale versus 28–30 points for normal). We found that the pathogenetic factors of cognitive dysfunction included insufficient antioxidant protection, decreased TNF- α and elevated interleukin-18 levels along with an increased level of C-reactive protein in plasma, which manifested as activation of free-radical oxidation processes and reduced antioxidant system and performance of nonspecific resistance. Perioperative use of the combination antioxidant drug and methylethylpyridinol antioxidants reduced the frequency and severity of postoperative cognitive impairment in patients after laparoscopic cholecystectomy.

Conclusion. The most important pathogenetic factors of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy include activation of free-radical oxidation, reduction of antioxidant defense system performance and lack of nonspecific resistance factors. Adding the combination antioxidant drug or methylethylpyridinol to the standard therapy reduces the intensity of radical oxygen species generation, maintains the antioxidant potential, activates production and secretion of nonspecific resistance factors, preventing the development and reducing the severity of cognitive disorders in the perioperative period. Neuropsychological testing and stabilographic examination allow identifying the risk of cognitive disorders in patients after laparoscopic cholecystectomy and provide a rationale for the use of antioxidant therapy for their prevention.

Keywords: *laparoscopic cholecystectomy; cognitive disorders; free-radical oxidation; antioxidant therapy*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Full text of the article in Eng. read on www.reanimatology.com

Введение

В последние годы существенно возрастает частота когнитивных нарушений при самых различных заболеваниях как терапевтического, так и хирургического профиля. Эти нарушения проявляются, прежде всего, снижением памяти и умственной работоспособности, нарушением восприятия информации из окружающей среды, ее обработки и анализа, а также возможности запоминания и хранения этой информации [1–4]. При когнитивных нарушениях затрудняется процесс рационального познания мира и возможность целенаправленного взаимодействия с ним [5–8]. Когнитивные дисфункции сопровождают многие заболевания: це-

реброваскулярные [9], психические [10], сердечно-сосудистые [11, 12], хирургические [13, 14], инфекционные [15–17].

Внедрение в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии расширило показания к использованию этого метода, который считается «операцией выбора» при лечении больных холелитиазом [18–20]. Его применение сопровождается нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, вплоть до 80% случаев [21]. Летальность при лапароскопической холецистэктомии почти в три раза ниже, чем при открытой холецистэктомии [22, 23]. Причинами летальности после лапароскопической холецистэктомии могут

быть инфаркт миокарда (0,4%), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (0,3%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (0,4%) [24]. Характер патологии и техника оперативного вмешательства не позволяют полностью осуществить должную профилактику осложнений и блокировать последствия хирургической агрессии. Наряду с хирургической агрессией, при проведении лапароскопической холецистэктомии весьма высокие риски связаны и с анестезиологическим обеспечением [25]. Все это накладывает большую ответственность на анестезиолога и требует поиска новых подходов к анестезиологическому обеспечению. Довольно часто (в 16–44% случаев) во время проведения хирургических вмешательств анестезиологи допускают ошибки разной степени тяжести: нарушают дозировку препаратов, допускают неточности при заполнении листа назначений или не могут справиться с изменениями параметров функционирования жизненно важных органов и систем [26]. Кроме того, накапливаются данные о нейротоксическом действии общей анестезии, приводящего к развитию послеоперационных когнитивных дисфункций, патогенез которых остается недостаточно изученным [14, 27–29]. Работы, содержащие результаты мониторинга когнитивных функций пациентов в послеоперационном периоде немногочисленны, что требует дальнейших, более углубленных исследований [25, 32].

Цель исследования — уменьшить когнитивные нарушения при лапароскопической холецистэктомии путем периоперационного назначения препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью под контролем стабیلлографии.

Материал и методы

Обследовали 90 пациентов, госпитализированных в Пензенскую городскую клиническую больницу № 6 им. Г. А. Захарьина и 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Минобороны РФ и оперированных по поводу острого холецистита лапароскопическим способом с тяжестью общего состояния I–III по ASA. Больных разделили на 3 равные группы, отбор в которые осуществляли случайным образом. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам воспалительно-деструктивного процесса в желчном пузыре и различались лишь по методу лечения: пациенты I группы в процессе хирургического лечения антиоксидантную терапию не получали; пациенты II группы получали антиоксидантную терапию: интраоперационно в составе инфузионной терапии использовали мафусол внутривенно 800 мл (одинаковый объем вводимого препарата был обусловлен незначительным различием массы тела обследуемых). Пациенты III группы в процессе хирургического лече-

ния получали антиоксидантную терапию метилэтилпиридином, вводимым внутривенно в дозировке 10 мг/кг массы тела. Контрольную группу составили 24 здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с группами обследованных больных.

Оперативное вмешательство осуществляли под эндотрахеальным наркозом. Премедикацию выполняли за 30 мин до перемещения пациентов в операционную с помощью атропина (0,1% — 0,5 мл) и промедола (2% — 1,0 мл), а индукцию осуществляли пропофолом 2 мг/кг, фентанилом 0,01 мг/кг и лидокаином 2 мг/кг. После интубации трахеи пациентов переводили на ИВЛ аппаратом FabiusDraeger воздушно-кислородной смесью в соотношении 1:1, дыхательный объем — 8–10 мл/кг, частота дыхания — 16–18 мин⁻¹. Анестезию поддерживали севофлюраном 1,5–2 об. %, анальгезию — фентанилом (2,5–15,0 мкг/кг массы тела); миорелаксацию — нимбексом.

Больных обследовали до операции, через 24 и 48 часов после операции. В группах больных, получавших антиоксидантную терапию, забор крови для гематологических и биохимических исследований осуществляли через 30 мин после введения антиоксидантов. Стабیلлографические исследования и тест МоСА (Монреальская шкала) до операции проводили перед введением антиоксидантов, тогда как на 2-е и 3-и сутки указанные исследования проводили через 30 мин после введения мафусола больным II группы, и метилэтилпиридином — больным III группы [33].

Антиоксидантную систему крови исследовали фотометрическим методом, основанном на реакции антиоксидантов (присутствующих в образце) с определенным количеством экзогенной перекиси водорода, используя наборы фирмы «Биохиммак». Содержание провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-18 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Вектор-Бест». Содержание С-реактивного белка (СРБ) исследовали иммунотурбидиметрическим методом, используя наборы фирмы «Диакон». Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале (тест МоСА). Максимальный уровень, получаемый по данной шкале, составляет 30 баллов. Стабیلлографические исследования проводили на стабیلлографе «ST-150», используя программное обеспечение Stabip, разработанное компанией «Биософт-М» (Москва). Пациент находился в вертикальном положении, стоя на стабیلлометрической платформе при различных сенсорных условиях: при открытых и закрытых глазах. Продолжительность каждой пробы составляла 51,2 секунды. При проведении стабیلлометрических исследований руководствовались положениями Московского консенсуса по применению стабیلлометрии и биоуправления по опорной реакции в практическом здравоохранении и научных исследованиях [34].

На предварительном этапе исследования на основе стабیلлометрических параметров у 120 пациентов при лапароскопической холецистэктомии составили

Таблица 1. Влияние лапароскопической холецистэктомии на динамику исследуемых показателей у больных 1-й группы.

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Контрольная группа
Гемодинамические параметры				
ЧСС, мин ⁻¹	87 [85; 89]*	77 [75; 80]#	77 [67; 80]#	70 [60; 80]
АДс, мм рт. ст.	148 [145; 150]*	130 [125; 130]#	125 [120; 130]#	122 [119; 130]
АДд, мм рт. ст.	88 [85; 90]*	78 [75; 80]#	76 [74; 80]#	76 [72; 80]
Содержание нейтрофилов и параметры свободно-радикального окисления крови				
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,1 [4,1; 7,3]*	6,0 [4,7; 7,3]*	6,9 [5,8; 9,1]**	3,5 [2,8; 4,2]
Спонтанная ХЛ, у. е.	2,6 [1,9; 4,9]	4,8 [3,0; 6,5]**	2,5 [1,4; 4,2]	2,5 [1,4; 2,9]
РСС – тест, у. е.	0,46 [-0,41; +1,33]*	-2,00 [-3,00; +0,10]**	-2,10 [-3,09; +0,12]**	1,30 [-0,11; +2,05]
АОСТ, мкмоль/л	299 [256; 326]	267 [196; 300]*	297 [257; 333]	306 [268; 328]
СРБ, мг/л	8,0 [3,0; 17,0]*	23,0 [15,0; 65,0]**	41,0 [27,0; 115,0]**	3,0 [2,5; 5,5]
ФНО- α , пг/мл	2,5 [0,9; 3,3]*	3,1 [3,0; 4,0]**	2,0 [1,8; 2,5]*	0,5 [0,4; 1,3]
ИЛ-18, пг/мл	88,9 [51,2; 161,9]*	77,5 [45,0; 154,6]**	68,8 [37,9; 136,5]**	111,0 [60,0; 121,3]
Тест по Монреальской шкале				
MoCA, баллы	27,0 [26,0; 28,0]	21,0 [21,0; 22,0]**	23,0 [22,0; 25,0]**	28,0 [27,0; 29,0]
Стабилографические параметры				
-X(ОГ), мм	0,80* [-3,38; 6,16]	0,67* [-4,59; 8,16]	0,93* [-4,41; 6,12]	-2,38 [-6,00; 4,18]
-X(ЗГ), мм	0,54* [-4,78; 6,88]	2,03** [-5,32; 8,44]	0,89** [-5,56; 3,87]	-2,63 [-4,40; 3,53]
maxX (ОГ), мм	14,25* [11,40; 22,00]	15,60* [12,90; 24,10]	17,15** [12,10; 33,90]	10,25 [9,06; 17,60]
maxX (ЗГ), мм	13,95* [9,95; 17,50]	14,10* [12,00; 17,60]	11,70# [9,52; 16,10]	9,93 [7,40; 16,20]
DX (ОГ), мм	14,80* [10,40; 24,20]	18,90** [9,97; 31,20]	16,45* [13,10; 21,90]	8,40 [6,46; 11,70]
DX (ЗГ), мм	16,40* [8,56; 24,60]	17,70* [8,98; 22,90]	12,45# [7,35; 18,60]	10,85 [5,07; 26,05]
FX (ОГ), гц	0,20 [0,14; 0,24]	0,16 [0,12; 0,22]	0,19 [0,14; 0,24]	0,20 [0,15; 0,32]
FX (ЗГ), гц	0,18 [0,16; 0,25]	0,20 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,20]	0,23 [0,15; 0,29]
F60X (ОГ), гц	0,50 [0,37; 0,59]	0,51 [0,37; 0,63]	0,47* [0,43; 0,63]	0,62 [0,54; 0,71]
F60X (ЗГ), гц	0,49 [0,35; 0,65]	0,51 [0,41; 0,57]	0,46* [0,41; 0,63]	0,60 [0,46; 0,77]
-Y (ОГ), мм	-30,60* [-39,30; -14,30]	-18,95** [-35,00; -9,08]	-24,50** [-30,30; -6,93]	-14,80 [-21,90; -9,69]
maxY (ОГ), мм	31,70* [21,70; 42,20]	32,75* [16,70; 42,30]	24,90** [16,50; 34,80]	16,15 [13,75; 22,00]
maxY (ЗГ), мм	27,00* [23,00; 36,10]	26,05* [15,50; 39,00]	25,85* [19,20; 35,50]	16,41 [12,25; 18,80]
DY (ОГ), мм	19,20 [16,60; 36,80]	22,15* [16,10; 36,40]	23,30** [14,00; 28,80]	16,00 [9,90; 30,05]

Примечание. ОГ — открытые глаза; ЗГ — закрытые глаза. **Здесь и в табл. 2:** * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # — $p < 0,05$ по отношению к дооперационным значениям (тест Манна-Уитни).

регрессионное уравнение для оценки компенсации системы антиоксидантной защиты:

$$P = 95Fy60 - 70Fx60 + 4V + W,$$

где P — показатель компенсации системы антиоксидантной защиты; $Fy60\%$ и $Fx60\%$ — квантили спектральной плотности мощности колебаний центра давлений фронтальной и сагиттальной плоскостях (гц); V — средняя скорость движения центра давлений (мм/сек); W — масса пациента (кг). Значения показателя P меньше 130 свидетельствовали о значительной степени декомпенсации системы антиоксидантной защиты; значения P от 130 до 150 — о средней степени декомпенсации системы антиоксидантной защиты; P больше 150 — хорошей компенсации системы антиоксидантной защиты.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 и методов непараметрической статистики. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$. Количественные признаки описывали медианой и интерквартильным размахом Me [LQ; HQ]. Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах проводили, используя метод Краскела-Уоллиса (при $p < 0,05$ делали вывод о том, что группы получены из разных генеральных совокупностей или генеральных совокупностей с разными медианами). В этом случае проводили парное

сравнение групп с использованием теста Манна-Уитни. При необходимости, для оценки значимости различий в содержании цитокинов использовали непараметрический тест Вальда-Вольфовица. Для корреляционного анализа полученных показателей использовали критерий Спирмена.

Результаты

При исследовании параметров гемодинамики у больных, не получавших антиоксидантную терапию, до операции установили значимо более высокие показатели ЧСС, систолического (АДс) и диастолического (АДд) давления по сравнению с показателями контрольной группы. На 2-е сутки после операции эти показатели снижались и не отличались от значений в группе здоровых доноров (табл. 1).

Содержание нейтрофилов в периферической крови было значимо выше по сравнению с контрольной группой на всех этапах исследования (табл. 1). Наиболее высокие значения параметров спонтанной хемилюминесценции (ХЛ) крови отмечали на 2-е сутки после операции. Значение оценки РСС-теста значимо ниже, чем в контрольной группе на 2-е сутки после операции (табл. 1). Учитывая нарастание значений ХЛ именно на 2-е сутки, низкие значения

РСС-теста могут свидетельствовать об уменьшении резерва активации при воздействии на нейтрофилы эндогенных субстанций.

Содержание СРБ в сыворотке крови пациентов I группы по сравнению с аналогичными значениями группы здоровых лиц было статистически значимо более высоким на всех этапах обследования (табл. 1). Концентрация ФНО- α по Вальд-Вольфовицу до операции оказалась более высоким по сравнению с контролем ($p=0,04$). На 2-е и 3-е сутки значения концентрации ФНО- α также были более высокими, уже при сравнении средних рангов по Манну-Уитни. Значения концентрации до операции и на 3-и сутки послеоперационного периода другого провоспалительного цитокина ИЛ-18 по Вальд-Вольфовицу оказались более низкими по сравнению с контролем ($p=0,03$ и $0,003$).

Значения параметров антиоксидантного статуса крови (AOST) значимо снижались через 24 часа после лапароскопической холецистэктомии и были меньше контрольных значений. На этапе обследования больных до операции выявили положительную корреляционную связь ($r=0,64$; $p=0,0001$) между выраженностью спонтанной ХЛ и содержанием СРБ, что могло свидетельствовать о системной воспалительной реакции организма, и отрицательную корреляционную зависимость между ХЛ и антиоксидантной активностью ($r=-0,69$, $p=0,0006$), что предполагает ингибирование антиоксидантных ферментов при усилении процессов свободно-радикального окисления и повышении уровня свободных радикалов кислорода.

Использование МоСА-теста являлось «золотым стандартом» диагностики когнитивных дисфункций. Отмечали значимое снижение параметров МоСА-теста через 24 часа после операции. По сравнению с данными контрольной группы показатели МоСА-теста как через 24, так и через 48 часов после операции оказались статистически значимо более низкими, чем до операции (табл. 1).

Через 48 часов после операции выявили статистически значимую корреляционную зависимость между значениями МоСА и показателями AOST ($r=0,46$; $p=0,03$). Это подтверждает участие продуктов свободно-радикального окисления в патогенезе когнитивных расстройств.

До операции выявили статистически значимое смещение центра давления (ЦД) по сравнению с контролем относительно оси Y в отрицательную сторону в положении «открытые глаза» (ОГ) и «закрытые глаза» (ЗГ) (табл. 1). На 2-е сутки наблюдали статистически значимое смещение $\sim Y$ (ОГ) и $\sim Y$ (ЗГ) в положительную сторону, в результате чего положение ЦД (ОГ) не отличалось от контрольных значений, что могло сви-

детельствовать о снижении у пациентов боли. Выявили также статистически значимые различия стабิโลграфических показателей на всех этапах исследования с контрольной группой: повышение значений $\max Y$ (ОГ) и $\max Y$ (ЗГ), DX (ОГ); на 2-е и 3-е сутки — повышение по сравнению с контролем максимальной амплитуды ЦД по оси X (ОГ). Описанные изменения могут свидетельствовать о сложном суммарном воздействии на организм острого холецистита, по поводу которого проводили оперативное вмешательство, операционной травмы и общей анестезии.

Через 24 часа после операции выявили статистически значимое увеличение площади стадокинезиограммы S (ОГ) по сравнению с контролем $323,0 \text{ мм}^2$ и ее величины до операции $-230,0 \text{ мм}^2$; через 48 часов данные показатели снижались, но оставались выше дооперационного уровня. Показатель S (ЗГ) на 2-е сутки не отличался от контрольных значений, хотя отмечали тенденцию его повышения как на 2-е, так и на 3-и сутки после операции. На 2-е сутки выявили статистически значимую корреляционную зависимость между параметрами МоСА и площадью стадокинезиограммы (ОГ) ($r=-0,48$; $p=0,02$), а также между МоСА и коэффициентом Ромберга ($r=0,45$; $p=0,03$). Индекс LFS в положении (ЗГ) на 2-е сутки после операции был значимо ниже аналогичных показателей до операции и показателей в контроле. На 3-и сутки установили корреляционную зависимость между параметрами ХЛ и LFS (ОГ) ($r=-0,4$; $p=0,03$), что указывает на взаимосвязь данных показателей с процессами свободно-радикального окисления.

Через 48 часов после операции также выявили значимо более высокие значения, по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе, следующих показателей: $\max X$ (ОГ); $\max Y$ (ОГ) и (ЗГ) и DX (ОГ) (табл. 1). На 3-и сутки установили корреляционную связь между значениями ХЛ и LFS (ОГ) ($r=-0,4$; $p=0,03$), что указывает на увеличение площади стадокинезиограммы и снижение LFS при усилении процессов свободно-радикального окисления. Значения общей антиоксидантной активности коррелировали со значениями 60% энергии относительно сагиттальной области F60% Y (ОГ) ($r=-0,53$; $p=0,02$) и частотой колебаний по оси Y (FY (ОГ) ($r=-0,57$; $p=0,01$)). Данная корреляция показывает соответствие больших значений AOST более низким значениям 60% энергии спектра колебаний и частоты колебаний по оси Y. Через 24 часа после операции отмечали увеличение в 1,75 раза числа больных с выраженной декомпенсацией антиоксидантной защиты и снижение в 2 раза числа больных со средним уровнем декомпенсации, тогда как число боль-

Таблица 2. Влияние мафусола (II группа) и метилэтилпиридинола (III группа) на гемодинамические показатели в послеоперационном периоде, Me [LQ; HQ].

Показатели	Значения показателей на этапах исследования			Контрольная группа
	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	
ЧСС, мин ⁻¹ II	87 [85; 88]*	77 [69; 80]**	78 [75; 80]#	70 [60; 80]
ЧСС, мин ⁻¹ III	84 [80; 90]*	77 [70; 80]#	77 [72; 80]#	
АДс, мм рт. ст. II	149 [146; 151]*	130 [125; 130]#	125 [120; 130]#	122 [119; 130]
АДс, мм рт. ст. III	147 [145; 148]*	130 [130; 135]#	130 [125; 130]#	
АДд, мм рт. ст. II	89 [86; 90]*	75 [70; 80]#	76 [70; 80]#	76 [72; 80]
АДд, мм рт. ст. III	87 [80; 90]*	130 [130; 135]#	76 [72; 80]	

ных с показателями Р более 150 оставалось практически на том же уровне.

У больных II группы, получавших после операции мафусол, выявили статистически значимые более высокие показатели ЧСС, АДс и АДд по сравнению с контролем (табл. 2) и корреляционную связь между ЧСС и уровнем СРБ ($r=0,69$; $p=0,0006$) в дооперационном периоде. Выявили более высокое содержание нейтрофилов до операции, на 2-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства по сравнению с контролем. Значения спонтанной хемилиюминесценции и РСС-теста не отличались от контрольных значений на всех этапах исследования [34, 35]. Значения AOST больных, получавших мафусол, не отличались от таковых в контрольной группе, но тем не менее на 2-е сутки после операции выявили статистически значимое снижение этого показателя ($p=0,01$).

Содержание ФНО- α в сыворотке крови до операции, через 24 и через 48 часов после операции оказалось более низким по сравнению с контролем ($p=0,03$). Снижение содержания данного цитокина в сыворотке крови может быть обусловлено дезинтоксикационным действием мафусола. Концентрация ИЛ-18 значимо не отличалась от контроля и послеоперационных значений.

На 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода отмечали резкое возрастание содержания в сыворотке крови СРБ по сравнению с контролем ($p<0,05$). Через 24 часа после операции выявили корреляционную связь СРБ и AOST ($r=-0,39$; $p=0,04$). Корреляционный анализ позволил также определить связь спонтанной ХЛ с РСС-тестом до операции ($r=-0,82$; $p=0,0001$) и через 24 часа после операции ($r=-0,51$; $p=0,02$).

Значения шкалы MoCA до операции, через 24 и 48 часов после операции оказались значимо ниже, чем в контроле. При этом наиболее низкие значения MoCA-теста регистрировали у больных через 24 часа после ЛСХЭ — 24,0 баллов. Однако разница средних значений до операции и через сутки после операции была несущественной, что не позволяет судить о наличии у больных II группы когнитивных нарушений.

По данным стабิโลграфии установили значимое смещение ЦД (ОГ) по оси Y в отрица-

тельную сторону, тенденцию к смещению -Y (ОГ) в положительную сторону на 2-е сутки, в результате чего положение ЦД относительно оси Y не отличалось от значений в контрольной группе. Также выявили показатели, которые имели различия с контрольными значениями на всех этапах исследования: max Y (ОГ), max Y (ЗГ), L (ОГ), V (ОГ), Ei (ОГ). На 2 и 3-е сутки наблюдали статистически значимые повышенные показатели максимальной амплитуды ЦД по оси X (ОГ) по сравнению с контролем. На 2-е сутки выявили отрицательную корреляционную связь параметров MoCA и площади статокинезиограммы ($r=-0,44$; $p=0,03$) только в положении ЗГ. Статистически значимые изменения при сравнении показателя Р с контролем регистрировали только до операции. Отметим положительную зависимость показателя компенсации антиоксидантной активности с РСС-тестом у больных через 24 часа после операции ($r=0,52$; $p=0,02$), который, в свою очередь, имел стабильную отрицательную корреляцию со значениями спонтанной ХЛ.

У больных III группы до операции выявили статистически значимые более высокие показатели ЧСС, АДс, АДд по сравнению с контрольной группой, но отмечали снижение показателей ЧСС и АД на 2-е сутки (табл. 2). Таким образом, хотя изначально во всех группах больных параметры гемодинамики значимо отличались от параметров гемодинамики здоровых доноров, в процессе лечения они «выравнивались», что позволяет говорить о сопоставимости сравниваемых групп. Кроме того, выявили более высокое содержание нейтрофилов в крови пациентов на всех этапах исследования. Значения РСС-теста и люминолзависимой ХЛ не отличались от контроля на всех этапах обследования III группы пациентов. Различия значений AOST по сравнению с группой контроля наблюдали только до операции ($p=0,04$), а в динамике не наблюдали значимых различий данного показателя с контролем.

Содержание ФНО- α сыворотки крови на всех этапах исследования оказалось ниже контрольных значений, что может быть индуцировано антиоксидантным действием метилэтилпиридинола. Содержание СРБ в сыворотке кро-

ви до операции не отличалось от контроля, но нарастало на 2-е и 3-и сутки после операции. Через 24 часа после операции выявили отрицательную корреляционную связь СРБ с AOST ($r=-0,55$; $p=0,02$). Кроме того, на всех этапах обследования выявляли статистически значимую отрицательную корреляционную связь между спонтанной ХЛ и РСС-тестом: до операции $r=-0,78$ ($p=0,001$); через 24 часа — $r=-0,49$ ($p=0,02$); через 48 часов — $r=-0,6$ ($p=0,001$).

Сравнительный частотный анализ распределения пациентов в зависимости от градации показателя P позволил отметить, что в группах II и III на 2-е сутки после операции не возрастало число пациентов с уровнем P менее 130, в отличие от больных группы I, в которой число таких больных увеличилось в 1,75 раза. У больных, получавших периоперационно антиоксиданты, не наблюдали, в отличие от больных группы I, снижения показателя компенсации антиоксидантной защиты. Другим, на наш взгляд, важным, следствием исследования является то, что при высоком резерве реактивности нейтрофилов у пациентов имелась высокая компенсаторная активность антиоксидантной системы. У больных III группы, которые получали после операции метилэтилпиридинол, показатели антиоксидантной активности после операции не отличались от значений в контрольной группе.

Обсуждение

Таким образом, согласно результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов при лапароскопической холецистэктомии на фоне стандартной терапии имелись такие послеоперационные когнитивные нарушения, как нарушения внимания, исполнительной функции, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации. Средняя оценка по шкале MoCA через сутки после операции составляла

21 балл, значимо отличалась как от оценки до операции — 27 баллов ($p=0,01$), так и от средней оценки здоровых доноров — 28 баллов ($p=0,01$). Через 48 часов после операции средняя оценка MoCA увеличивалась всего до 23 баллов.

Для пациентов II и III групп, получавших антиоксидантную терапию, средние оценки по шкале MoCA даже в первые сутки после операции составляли 26 и 27 баллов, соответственно, и значимо не отличались как от оценок до операции, так и от оценок для здоровых доноров. Из этого следует, что антиоксидантная терапия снижает выраженность и частоту встречаемости когнитивных нарушений при лапароскопической холецистэктомии.

Результаты биохимических и иммунологических исследований позволяют заключить, что основными патогенетическими факторами развития когнитивных нарушений являются недостаточность системы антиоксидантной защиты, снижение содержания ФНО- α и повышение — интерлейкина-18 на фоне увеличенной концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, что проявляется активацией процессов свободно-радикального окисления, снижением мощности антиоксидантной системы и факторов неспецифической резистентности организма. Полученные результаты хорошо согласуются с данными [36].

Заключение

Выявленная связь стабิโลграфических параметров с показателями когнитивных функций, биохимическими показателями, характеризующими состояния антиоксидантной системы крови, открывает широкие перспективы для их использования при предоперационной подготовке пациентов, оценке рисков развития когнитивных нарушений и принятии решения о назначении антиоксидантной терапии.

Литература

1. Аннушкин В.А., Лагода О.В., Танашиян М.М. Гетерогенность когнитивных нарушений в клинической практике. 2020; 3: 26–31. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12226.
2. Остроумова О.Л., Куликова М.И., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кочетков А.И., Парфенов В.А. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 11–18. DOI: 10.14412/2074-2211-2020-3-11-18.
3. Очилгов У.У., Тураев Б.Т., Хулиахитова Д.Х. Распространенность когнитивных нарушений у пациентов с алкоголизмом. *Вестник науки и образования*. 2020; 17–2 (25): 104–106. ID: 43963.308.
4. Кольцова О.В., Мошкова Г.Ш. Когнитивные нарушения и когнитивный резерв, их взаимосвязи с поведенческими особенностями у пациентов с вирусом иммунодефицита человека во время их госпитализации. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. 2021; 1: 53–59. DOI: 10.31363/2313-7053-2021-53-59.
5. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (9): 573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.
6. Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З. Структура когнитивных нарушений у больных с неспсихотическими депрессивными расстройствами. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 2: 54–64. DOI: 10.26269/333m-6094.
7. Касымжанова М.К., Распопова Н.И. Влияние психогенных факторов на клинику и течение когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста (обзор литературы). *Вестник казахского национального медицинского университета*. 2019; 2: 78–81. ID: 43837208.
8. Хрулев А.Е., Толбузова Д.Д., Плохенко Е.А., Егорова П.А., Сорокоумова С.Н., Суворова О.В., Янкевич Д.С. Когнитивный статус и факторы риска когнитивных нарушений у диализных пациентов. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (4): 21–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-21-31.
9. Камчатнов П.Р., Осмаева З.Х., Чугунов А.В., Шахпаронова Н.В., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2019; 3: 25–29. DOI: 10/24411/2226-0757-2019-12122.
10. Гусейнова С.Э. Когнитивные нарушения у лиц, страдающих шизофренией. *Методология современной психологии*. 2019; 2: 31–37. ID: 39214038.
11. Старчина Ю.А., Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (1): 113–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2921-1-13-18.
12. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Корчагина С.П., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кириченко А.А. Антикоагулянтная терапия как инструмент профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фар-*

- макотератия в кардиологии. 2019; 15 (5): 713–724. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-713724.
13. Ураков Ш.Т., Эпионов О.Ш., Болтаев Э.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Новый день в медицине*. 2019; 2 (26): 56–60. ID: 44647992.
 14. Левиков Д.И., Марченков Ю.В., Стрижков Н.А., Засимова М.Я., Шайбакова В.Л., Родионов Е.П. Седация и неинвазивная масочная вентиляция у пациентов с послеоперационным делирием и острой дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (2): 4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-2-4-11.
 15. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19. *Медицинский совет*. 2021; 3: 69–77. DOI: 10.21518/2079-201X-2021-4-69-77.
 16. Богданов А.С., Правада Н.С., Будрицкий А.М., Макович-Мировская М.С. Когнитивные и личностные нарушения у пациентов с туберкулезом легких. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 4: 37–50. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10079.
 17. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (3): 89–93. DOI: 10.17116/jnevro20151153189-93.
 18. Вовк В.А. Сочетание применения эндоскопических и лапароскопических методик при лечении больных острым холангитом. *Медицина неотложных состояний*. 2019; 1 (96): 76–79. DOI: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158749.
 19. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 80–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93.
 20. Оморов Р.А., Осмоналиев Б.К., Конурбаева Ж.Т., Авасов Б.А., Ниязов К.А. Пути оптимизации лапароскопической холецистэктомии. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2017; 2: 85–89. eLIBRARY ID: 29855093.
 21. Пережогин А.В. Эпидуральная анестезия при операциях лапароскопической холецистэктомии: оценка послеоперационной когнитивной дисфункции. *Образовательный вестник «Сознание» Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 12 (19): 220–221.
 22. Соколова М.М., Родионова Л.Н., Изотова Н.Н., Телова О.Н., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Газообмен и нейрокогнитивные параметры при лапароскопической холецистэктомии. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (2): 143–148. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-2-143-148.
 23. Потиевская В.И., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М., Овечкин А.М. Седация пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2018; 63 (2): 165–175. eLIBRARY ID: 35160502.
 24. Байжаркинова А.Б. Хирургические аспекты осложнений при ЛХЭ и ТХЭ. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 12 (1): 89–92. eLIBRARY ID: 22586903.
 25. Овезов А.М. Послеоперационная когнитивная дисфункция и принципы церебропротекции в современной анестезиологии: учебное пособие для врачей. М.: Тактик-Студио; 2015: 5 (1).
 26. Евдокимов Е.А., Лихванцев В.В. Ошибки, опасности, осложнения общей анестезии. В кн.: *Анестезиология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 521–559.
 27. Бершадский Ф.Ф., Гребенчиков О.А., Ершов А.В., Лихванцев В.В., Магомедов М.А. Влияние седации дексмететомидином на выраженность окислительного дистресса при делирии на фоне тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (4): 11–20. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-4-11-20.
 28. Гулов М.К., Сафарзода А.М. Когнитивная дисфункция в отдаленном периоде у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста после холецистэктомии. *Вестник Авиценны*. 2019; 21 (1): 60–65. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-60-65.
 29. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пишенисов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 5–11. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11.
 30. Линева Д.В., Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Эффективность и безопасность дексмететомидина, галоперидола и диазепاما в лечении делирия: сравнительное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62 (6): 442–448. DOI: 10.18821/0201-75-63-2017-62-6-442-448.
 31. Гольдин Б.Г. Нейроиммунные механизмы когнитивной недостаточности при аффективных расстройствах. *Медицинский академический журнал*. 2019; 19 (S): 76–78. DOI: 10.1017816/MAJ191SI76-78.
 32. Васильев Ю.В. К вопросу современной диагностики когнитивных расстройств в геронтопсихологии. *Международный вестник медицины и права*. 2019; 2 (1): 3–4. eLIBRARY ID: 38231731.
 33. Слива С.С., Войнов И.Д., Переяслов Г.А., Слива А.С. Стабилографическая экспресс-оценка психофизиологического состояния человека: методические рекомендации. Таганрог. 2011: 29.
 34. Кострова Е.М. Профилактика когнитивных расстройств цитофлавином у пациентов при лапароскопической холецистэктомии в условиях общей анестезии. *Новости хирургии*. 2009; 17 (3): 146–153.
 35. Захаров В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 1 (1): 22–30.
 36. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. М.: ФОЛИАНТ. 2008: 552.

Поступила 15.06.2021
 Принята 27.03.2022