

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 616.8-005

### ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Куликов В.А.<sup>1,2</sup>, Айрапетян А.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,  
г. Москва, Россия, e-mail: vl\_anat\_kulikov@rambler.ru

<sup>2</sup>Государственная классическая академия имени Маймонида,  
г. Москва, Россия, e-mail: vl\_anat\_kulikov@rambler.ru

---

Проблема развития делирия в послеоперационном периоде является достаточно острой проблемой, поскольку приводит к увеличению риска летальности и как следствие -удлинению сроков лечения. К сожалению профилактика и лечение когнитивной дисфункции на сегодняшний день не имеет четкого алгоритма действий. Даже несмотря на определенные успехи в консервативном лечении острой когнитивной дисфункции и осложнений, летальность при этом заболевании остается достаточно высокой. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы выявить возможные пути профилактики когнитивных расстройств у людей пожилого возраста в послеоперационном периоде. Были изучены факторы, влияющие на расстройство когнитивной функции после хирургических операций у больных пожилого и старческого возраста. В результате проведенного исследования мы выявили, что развитие делирия у пациентов пожилого возраста достоверно связано с тремя факторами, отмеченными в послеоперационном периоде: более высоким уровнем лейкоцитов периферической крови, более высокой концентрацией натрия в плазме и эпидуральным методом обезболивания. При этом, показано, что своевременная и правильная коррекция тактики послеоперационного ведения пациентов, направленная на поддержание нормального уровня натрия плазмы, позволяет добиться достоверного снижения частоты развития послеоперационного делирия.

---

**Ключевые слова:** пожилой возраст, послеоперационный когнитивный дефицит, делирий.

### TREATMENT AND PREVENTION OF COGNITIVE DISORDERS WITH AGED PATIENTS IN POSTOPERATIVE PERIOD

Kulikov V.A.<sup>1,2</sup>, Airapetyan A.T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>"GERONTOLOGY" Research Medical Center, Moscow, Russia,  
e-mail: vl\_anat\_kulikov@rambler.ru

<sup>2</sup>State Maimonid classic academy, Moscow, Russia, e-mail: vl\_anat\_kulikov@rambler.ru

**The problem of the development of delirium in the postoperative period is quite a serious problem, because it leads to an increased risk of mortality as a consequence of lengthening the time of treatment. Unfortunately prevention and treatment of cognitive dysfunction today has no clear algorithm of actions. Even despite some successes in conservative treatment of acute cognitive dysfunction and complications, mortality in this disease remains high. The purpose of this study was to identify possible ways of prevention of cognitive disorders in the elderly in the postoperative period. We studied the factors influencing the disorder of cognitive function after surgery in patients of elderly and senile age. As a result of the conducted research we have identified that the development of delirium in elderly patients is significantly associated with three factors noted in the postoperative period: a higher level of peripheral blood leukocytes, a higher concentration of sodium in the plasma and the epidural method of pain relief. Thus, it is shown that timely and proper correction tactics postoperative management of patients, aimed at maintaining normal levels of plasma sodium, allows to achieve a reliable reduction in the incidence of postoperative delirium.**

---

**Key words:** advanced age, postoperative cognitive dysfunction, delirium.

**Введение.** Проблема развития когнитивной дисфункции у больных пожилого возраста в раннем послеоперационном периоде в отделение реанимации и интенсивной терапии, является частым осложнением с последующим переходом дисфункции в делирий. Частота расстройств послеоперационной когнитивной дисфункции и послеоперационного делирия у этой категории больных, по данным разных авторов, составляет от 10 до 64% [2, 3]. Развитие делирия в послеоперационном периоде приводит к увеличению риска летальности, удлинению сроков лечения. Профилактика и лечение когнитивной дисфункции не имеет на сегодняшний день четкого алгоритма действий. Несмотря на определенные успехи в консервативном лечении острой когнитивной дисфункции и осложнений, летальность при этом заболевании остается высокой. Количество развития ПКД за последние 10 лет увеличилось с 53% до 75%. Общая летальность в случае перехода ПКД в делирий увеличилось на 15%, а в пожилом возрасте достигает 28-80%. В настоящее время, клиницисты уделяют основное внимание проблемам оценки неврологического статуса и тяжести общего состояния при подготовке больных к оперативному вмешательству [1, 4, 5]. Тем не менее, практически отсутствуют данные о влиянии поддержания нормального уровня натрия плазмы для снижения частоты развития послеоперационного делирия. Что и определило цель и задачи нашего исследования.

**Цель исследования** – выявить возможные пути профилактики когнитивных расстройств у пожилых людей в послеоперационном периоде.

Для достижения цели исследования нами были поставлены следующие задачи:

- изучить факторы, влияющие на расстройство когнитивной функции после хирургических операций у больных пожилого и старческого возраста.
- изучить осмолярность плазмы в периоперационном периоде и ее влияние на когнитивную дисфункцию возрастного пациента.

- изучить влияние коррекции тактики послеоперационного ведения пациентов, направленной на поддержание нормального уровня натрия плазмы для снижения частоты развития послеоперационного делирия.

**Материал и методы исследования:** Для решения задач работы было исследовано 130 пациентов в возрасте от 65 до 90 лет, которые получали плановое хирургическое лечение в условиях общей, регионарной и комбинированной анестезии на базе Филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Министерства Обороны России. Исследование проводилось в два этапа: первый этап - выполненный на выборке в количестве 100 пациентов, был посвящен поиску факторов риска развития послеоперационного когнитивного дефицита и послеоперационного делирия с тем, чтобы снизить их риск и управления ими. Второй этап - оценка возможностей профилактики послеоперационного когнитивного дефицита и делирия у рассматриваемой категории пациентов, потребовал анализа дополнительной выборки в количестве 30 больных.

*Критериями включения* в исследование были: хирургический профиль пациентов, возраст от 65 до 90 лет и необходимость плановой операции.

*Критерии исключения:* наличие в анамнезе психических заболеваний, состояние деменции, прием психотропных препаратов, черепно-мозговая травма, алкогольное опьянение и кардио- и нейрохирургические операции.

Для исключения деменции всех больных до операции тестировали с помощью опросника MMSE (сокр. Англ. Mini mental state examination), направленного на оценку когнитивных функций. Для наблюдения в динамике за изменениями показателей всем больным, включенным в исследование, тестирование по MMSE проводилось также в первые, четвертые и седьмые сутки после операции. 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.

Всем больным выполнялось комплексное обследование, включавшее клинические, биохимические и инструментальные исследования. В анализах крови больных в 70% случаях отмечена гиперлипидемия, азотемия, гипопроteinемия, коагулопатия в виде повышенного фибриногена и снижение АЧТВ.

Всем больным выполнены оперативные вмешательства под общей комбинированной анестезией с ИВЛ, сбалансированной внутривенной без ИВЛ и регионарной анестезией. Операции проводились в плановом и экстренном порядке, предоперационная подготовка

проводилась только в случае не устойчивой гемодинамики, обязательным для всех групп пациентов устанавливались центральный катетер, уретральный катетер.

Все пациенты после оперативных вмешательств госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получали интенсивную терапию в полном объеме. Послеоперационное обезболивание пациентам после общей и спинальной анестезии проводилось фракционным введением промедола по 20 мг, а для продленной эпидуральной анестезии использовали 2% раствор лидокаина или 0,75% раствор ропивакаина.

*Статистическая обработка.* Для обработки полученных данных использовали персональный компьютер типа Intel Pentium IV с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 для статистической обработки результатов медико-биологических исследований. Для отбора факторов риска, влияющих на развитие делирия в послеоперационном периоде, использовали модуль дис-криминантного пошагового анализа. С учетом специфики работы выполнялись вычисления элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратичные отклонения) и проверка статистических гипотез на основе непараметрических методов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В течение первых двух суток после операции делирий развился у 17 пациентов (9 мужчин и 8 женщин). Средний возраст этих больных составил  $77,9 \pm 8,1$  года, тогда как в остальной группе -  $74,7 \pm 6,5$  года ( $p > 0,05$ ).

В группе пациентов, у которых развился делирий, семи пациентам выполнялись общехирургические операции, а десяти - эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов. У десяти больных наблюдали гиперактивную форму делирия с преобладанием ажитации, 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.

Изучение послеоперационных факторов риска развития делирия показал следующее. Статистически значимую ( $p > 0,05$ ) связь с развитием послеоперационного делирия продемонстрировали лишь повышенный уровень натрия плазмы крови, лейкоцитоз и эпидуральный способ послеоперационного обезболивания (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты поиска послеоперационных факторов риска ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Группа делирия (n=17)	Избежали делирия (n=83)	P
Число эритроцитов, *10 <sup>12</sup> /л	3,42±0,5	3,62±0,4	>0,05
Содержание гемоглобина, г/л	108,6±14,3	114,2±12,8	>0,05
Число лейкоцитов, *10 <sup>9</sup> /л	15,9±2,7	10,8±2,3	<0,00002
Общий белок плазмы, г/л	64,7±5,9	67,1±8,6	>0,05
Показатель гематокрита, %	31,8±3,3	30,6±3,1	>0,05
Na <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	147,7±7,2	136,4±3,2	<0,000001
Послеоперационное обезбоживание			
Системное :			
Эпидуральное, чел.	6:11	54:29	<0,02
-Лидокаин :			
Ропивакаин, чел.	5:6	11:18	>0,05

Как видно из таблицы, уровень натрия плазмы ( $p < 0,000001$ ) у пациентов с делирием составил в среднем  $147,7 \pm 7,2$  ммоль/л, хотя у 11 из 17 больных этой группы средний показатель после операции оказался существенно выше нормы, составив в среднем  $152,5 \pm 6,5$  ммоль/л, по сравнению с группой пациентов, избежавших осложнения -  $136,4 \pm 3,2$  ммоль/л. Следовательно, высокие цифры натрия плазмы является фактором риска развития послеоперационного делирия.

Содержание лейкоцитов ( $p < 0,00002$ ) в периферической крови у пациентов с делирием также оказалось достоверно более высоким -  $15,9 \pm 2,7 * 10^9$ /л против  $10,8 \pm 2,3 * 10^9$ /л. Таким

образом, данный показатель продемонстрировал наличие связи с острым помрачением сознания.

Другие лабораторные показатели не продемонстрировали существенных различий между пациентами из группы делирия и избежавшими его развития ( $p>0,05$ ).

По результатам статистического анализа послеоперационное обезбоживание является одним из основных факторов риска послеоперационного делирия ( $p<0,02$ ). В ходе нашего исследования послеоперационное обезбоживание фракционным введением промедола производилась 6 (35,3%) больным из группы делирия и 54 (65,1%) пациентам, избежавшим его развития ( $p>0,05$ ). Эпидуральную анальгезию 2% раствором лидокаина или 0,75% раствором ропивакаина получали 11 (64,7%) больных из группы делирия и 29 (34,9%) пациентов из группы избежавших развития делирия ( $p<0,05$ ).

При выполнении тестов Фишера ( $p=0,0230$ ) и  $\chi^2$  ( $p=0,0002$ ), статистически достоверной оказалась связь системной анальгезии с более низкой частотой развития послеоперационного делирия.

В группе делирия было 5 (45,5%) наблюдений с эпидуральной анальгезией 2% раствором лидокаина и 6 (54,5%) наблюдений с 0,75% раствором ропивакаина. Следовательно, в нашем материале отсутствует достоверная связь между выбором местного анестетика и развитием делирия.

Таким образом, результаты исследования показали наличие достоверной связи послеоперационного делирия с более высоким уровнем лейкоцитов периферической крови, более высокой концентрацией натрия в плазме и эпидуральным методом послеоперационного обезбоживания.

*Результаты исследования эффективности целенаправленной профилактики послеоперационного делирия. Характеристика пациентов основной и дополнительной групп представлена в (табл. 2).*

Таблица 2

Характеристика основной и дополнительной групп ( $M\pm\sigma$ )

Показатели	Основная группа (n=100)	Дополнительная группа (n=30)	P
Средний возраст, лет	75,3±0,7	76,7± 1,02	>0,05
Мужчины, лет	75,4±1,1 (37)	76,7±1,4 (13)	>0,05

Женщины, лет	75,3±0,9 (63)	76,7±1,5 (17)	>0,05
Область оперативных вмешательств			
Общая хирургия	36% (36)	26,7% (8)	>0,05
Травматология и ортопедия	56% (56)	63,3% (19)	>0,05
Урология	8% (8)	10% (3)	>0,05
Виды анестезии			
общая	28% (28)	26,7% (8)	>0,05
регионарная	56% (56)	66,7% (20)	>0,05
комбинированная	16% (16)	6,6 % (2)	>0,05
Сопутствующая патология			
Сердечно-сосудистые заболевания	100% (100)	100% (30)	>0,05
Заболевания органов дыхания	48% (48)	53,3% (16)	>0,05
Заболевания ЖКТ	60% (60)	46,7% (14)	>0,05
Заболевания мочеполовой системы	25% (25)	20% (6)	>0,05
Сахарный диабет	15% (15)	10% (3)	>0,05
Фоновые факторы			
Образовательный ценз	70% (70)	80% (24)	>0,05
Курение	14% (14)	20% (6)	>0,05
Злоупотребление алкоголем	31% (31)	40% (12)	>0,05
Число эритроцитов, *10 <sup>12</sup> /л	4,15±0,1	4,05±0,1	>0,05
Содержание гемоглобина, г/л	127,5±15,4	125,3±13,2	>0,05
Показатель гематокрита, %	36,6±4,9	37,4±2,4	>0,05
Число лейкоцитов, *10 <sup>9</sup> /л	7,3±2,2	7,9±0,4	>0,05
Общий белок плазмы, г/л	72,3±7,6	70,7±6,8	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8±8,4	13,4±5,8	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,02	4,9±0,2	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	78,4±12,3	83,3±12,7	>0,05
Длительность анестезии, мин	146,8±54,1	143,0±49,4	>0,05
Объем кровопотери, мл	561,7±225,1	552,8±242,7	>0,05
Объем трансфузии эритроцитов, мл	625,1±287,7	614,0±248,6	>0,05

Как видно из (табл. 2) по возрасту, полу, области оперативных вмешательств, видам анестезии, сопутствующим заболеваниям, фоновым факторам, дооперационным показателям анализов крови и интраоперационными данными, основная и дополнительная группа достоверно не различались.

С учетом полученных данных, у пациентов и основной и дополнительной группы проводилась коррекция послеоперационной инфузионной терапии в палате интенсивной терапии и реанимации. В частности, изотонический раствор хлорида натрия и другие натрийсодержащие растворы мы (под контролем электролитного состава крови) частично заменили 5% раствором глюкозы на основе воды для инъекций. Полученные результаты показаны в (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика основной и дополнительной групп в послеоперационном периоде (M±σ)

Показатели	Основная группа (n=100)	Дополнительная группа (n=30)	P
Число эритроцитов, *10 <sup>12</sup> /л	3,6±0,4	3,6±0,1	>0,05
Содержание гемоглобина, г/л	113,2±13,2	114,9±12,6	>0,05
Показатель гематокрита, %	30,9±3,1	30,3±4,5	>0,05
Число лейкоцитов, *10 <sup>9</sup> /л	11,7±3,1	10,8±2,4	>0,05
Общий белок плазмы, г/л	66,6±8,2	65,6±5,8	>0,05
Na+ плазмы, ммоль/л	139,3±6,7	137,2±5,5	>0,05
Послеоперационное обезболивание:			
системное: эпидуральное, чел	60:40	18:12	>0,05

Как видно из (табл. 3), число эритроцитов (p>0,05) в послеоперационном периоде в дополнительной группе составило в среднем 3,6±0,1x10<sup>12</sup>/л и было равно среднему показателю в основной группе - 3,6±0,4 x10<sup>12</sup>/л.

Содержание гемоглобина (p>0,05) в дополнительной группе составило в среднем 114,9±12,6 г/л, и не имело существенной разницы с основной группой - 113,2±13,2 г/л.

Показатель гематокрита (p>0,05) продемонстрировал ту же тенденцию: в дополнительной группе он был равен 30,3±4,5%, тогда как в основной 30,9±3,1%.

Общий белок плазмы (p>0,05) также не имел существенной разницы: в основной группе составил в среднем 66,6±8,2 г/л, а в дополнительной - 65,6±5,8 г/л.



Число лейкоцитов ( $p > 0,05$ ) в дополнительной группе составило в среднем  $10,8 \pm 2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , против  $11,7 \pm 3,1 \cdot 10^9/\text{л}$  основной группы.

Уровень натрия плазмы ( $p > 0,05$ ) не превышал допустимые клинические нормы и в дополнительной группе в среднем составил  $137,2 \pm 5,5$  ммоль/л против  $139,3 \pm 6,7$  ммоль/л основной. Таким образом, уровень натрия плазмы ( $p > 0,05$ ) пациентов дополнительной группы статистически значимо не отличается от показателя у больных основной группы, которые избежали делирия.

Следовательно, предпринятые нами меры «перевели» всех больных дополнительной группы, исходно не отличавшихся от всей основной группы, в группу избежавших делирия. При этом необходимо отметить, что более высокие уровни лейкоцитов у наших пациентов не коррелировали с развитием каких-либо гнойно-воспалительных осложнений. Поэтому, как нам представляется, послеоперационный делирий и более высокие значения числа лейкоцитов у этой категории больных можно рассматривать как равноправные следствия системного воспалительного ответа на операционную травму, причем достоверно более высокий уровень лейкоцитов крови у больных с послеоперационным делирием отражает большую выраженность стресс-реакции.

Особый интерес представляет проявившееся в нашем материале влияние уровня натрия плазмы на развитие делирия в раннем послеоперационном периоде. Несмотря на обилие причин гипернатриемии, на наш взгляд, у больных с послеоперационным делирием решающую роль сыграло сочетание двух факторов:

- потери воды с перспирацией на фоне учащенного дыхания и/или обильного потоотделения при высокой температуре внутренней или внешней среды;
- бесконтрольного введения натрийсодержащих растворов больным пожилого возраста.

Результаты исследования показали, что системное введение анальгетиков ассоциировалось с достоверно меньшей частотой делирия по сравнению с эпидуральным обезболиванием. По нашему мнению, опиодные анальгетики обладают более длительным действием, а использование их методом однократного введения и без расчета меры фармакологической нагрузки для пациентов пожилого возраста, способствовало тому, что больные получали намного большие дозы, чем в этом была необходимость. В таком случае можно предположить, что кроме анальгетического эффекта, имел место и седативный, что возможно предупреждало развитие чувства дискомфорта от пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Ведь, как известно, пациенты пожилого возраста наиболее чувствительны к смене внешней обстановки.

**Заключение.** Таким образом, развитие делирия у пожилых больных достоверно связано с тремя факторами, отмеченными в послеоперационном периоде: более высоким уровнем лейкоцитов периферической крови, более высокой концентрацией натрия в плазме и эпидуральным методом обезболивания. При этом, коррекция тактики послеоперационного ведения пациентов, направленная на поддержание нормального уровня натрия плазмы, позволяет добиться достоверного снижения частоты развития послеоперационного делирия.

#### Список литературы.

1. Aldemir M. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit / M. Aldemir, S. Ozen, I.H. Kara [et al.]. // *Crit Care*. – 2001. - № 5. - P. 265 - 270.
2. Gustafson Y. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture / Y. Gustafson, D. Berggren, B. Brannstrom [et al.]. // *J Am Geriatr Soc*. – 1988. - Vol. 36, № 6. - P. 525 - 530.
3. Kamitani K. Postoperative delirium after general anesthesia vs. spinal anesthesia in geriatric patients / K. Kamitani, A. Higuchi, T. Asahi [et al.]. // *Masui*. - 2003. - Vol. 52, № 9. - P. 972 - 975.
4. Papaioannou K.Z. Assessment of viability and mitochondrial function of equine spermatozoa using double staining and flow cytometry / K.Z. Papaioannou, R.P. Murphy, R.S. Monks [et al.] // *Theriogenology*. - 1997. - № 48. - P. 299 - 312.
5. Rasmussen L.S. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients / L.S. Rasmussen, T. Johnson, H.M. Kuipers [et al.]. // *Acta Anaesthesiol. Scandinavica*. – 2003. – № 47. – P. 260 - 266.

#### References.

1. Aldemir M., Ozen S., Kara I.H., Sir A, Baç B. *Crit Care*. 2001, no. 5, pp. 265 - 270.
2. Gustafson Y., Berggren D., Brannstrom B., Bucht G., Norberg A., Hansson L.I., Winblad B. *J Am Geriatr Soc*. 1988, Vol. 36, no. 6, pp. 525 - 530.
3. Kamitani K., Higuchi A., Asahi T., Yoshida H. *Masui*. 2003, Vol. 52, no. 9, pp. 972 - 975.
4. Papaioannou K.Z., Murphy R.P., Monks R.S., Hynes N., Ryan M.P., Boland M.P., Roche J.F. *Theriogenology*. 1997, no. 48, pp. 299 - 312.
5. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M., Kristensen D., Siersma V.D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J.H., Bonal J.A., Raeder J., Nielsen I.K., Korttila K., Munoz L., Dodds C., Hanning C.D., Moller J.T., ISPOCD2(International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica*. 2003, no. 47, pp. 260 - 266.