

Факторы, обуславливающие развитие послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов

Д.А. Лысун¹, О.А. Кичерова, д.м.н.¹, В.А. Салтанова^{1, 2}, Л.И. Рейхерт¹,
Ю.И. Доян, к.м.н.^{1, 2}, Н.А. Мазуров¹, М.Т. Бимусинова¹

Адрес для переписки: Оксана Альбертовна Кичерова, ran1912@mail.ru

Для цитирования: Лысун Д.А., Кичерова О.А., Салтанова В.А. и др. Факторы, обуславливающие развитие послеоперационной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (21): 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-21-52-56

Увеличение продолжительности жизни наряду с развитием современных методов оперативного лечения обуславливает рост когнитивных нарушений у пожилых людей, перенесших хирургическое вмешательство с длительным анестезиологическим обеспечением. Вероятно, коморбидная и сопутствующая патология не единственный фактор риска развития когнитивных нарушений у таких больных. В статье проанализированы данные литературы по проблеме постоперационной когнитивной дисфункции в старшей возрастной группе, а также факторы, способствующие развитию этого осложнения. Подробно описаны основные патогенетические механизмы послеоперационной когнитивной дисфункции: нарушение микроциркуляции в ткани мозга под влиянием анестетиков и нейротоксичность, системная воспалительная реакция, эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс. Подчеркивается, что послеоперационная когнитивная дисфункция, возникающая под влиянием комплекса факторов, является серьезной проблемой современного здравоохранения и требует особого внимания, в частности у пожилых пациентов.

Ключевые слова: *постоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные нарушения у пожилых, длительное анестезиологическое обеспечение, факторы риска послеоперационной когнитивной дисфункции*

Актуальность

На фоне глобального увеличения продолжительности жизни наблюдается существенный рост популяции пожилых людей, в анамнезе которых имеются хирургические вмешательства. Установлено, что пациенты старше 60 лет характеризуются повышенной восприимчивостью к послеоперационным осложнениям, что, вероятно, обусловлено коморбидностью и сопутствующими патологиями, увеличивающими риск возникновения послеоперационных когнитивных расстройств [1]. Как показывают исследования, послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – нередкое осложнение: около четверти пожилых пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, сталкиваются с проявлениями когнитивного дефицита. При этом более чем у 50% лиц с ПОКД отмечаются стойкие, длительно сохраняющиеся когнитивные нарушения [1, 2].

Общие положения

Как правило, развитие послеоперационных осложнений связано не столько с самим хирургическим вмешательством, сколько с анестезиологическим обеспечением,

в частности с применением общей анестезии. В патогенезе ПОКД ключевую роль играет воздействие общего анестетика на мозговые структуры. Несмотря на многочисленные исследования, патофизиология ПОКД не до конца изучена, однако предполагаемые механизмы развития указывают на каскад сложных нейрофизиологических процессов, приводящих к когнитивному дефициту [3]. К числу факторов, обуславливающих нарушения высшей нервной деятельности в послеоперационном периоде, относят:

- изменения церебральной перфузии и внутричерепного давления;
 - гипоканию как следствие применения анестезиологического пособия;
 - негативное воздействие компонентов общей анестезии и их метаболитов;
 - нарушение реологических свойств крови.
- Когнитивный дефицит проявляется нарушением когнитивных функций, таких как мышление, обучение, принятие решений и, как следствие, психофизиологическими



расстройствами, приводящими к социальной и бытовой дезадаптации, снижению профессиональной работоспособности. Ситуация усугубляется тем, что многие пациенты в анамнезе имеют дооперационное ослабление когнитивных функций, которое заметно прогрессирует после хирургического вмешательства [4].

Определение и этиология

ПОКД может возникать в раннем послеоперационном периоде и сохраняться в отдаленные сроки. Патогномичными признаками ПОКД являются нарушения памяти, концентрации внимания, а также других высших корковых функций, например мышления и речи. Диагностика ПОКД основана на данных нейропсихологического обследования [5]. Выраженность когнитивных нарушений может варьироваться от минимальных до тяжелых. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра обозначен диагноз F06.7 «Легкое когнитивное расстройство», характеризующийся трудностями с запоминанием, замедленным обучением и сниженной концентрацией внимания в отсутствие делирия или деменции [6].

Проблема ПОКД была впервые сформулирована P.D. Bedford в 1955 г. Результаты масштабных исследований распространенности когнитивных нарушений после хирургических вмешательств (ISPOCD 1 и 2), выполненных в 1998 и 2000 гг., показали, что у 25,8% пациентов после операций развивается ПОКД, причем в 9,9% случаев она сохраняется через три месяца [7, 8]. ПОКД остается в фокусе внимания анестезиологов. Вопросы ПОКД активно обсуждаются на научных конференциях и конгрессах, где рассматриваются последствия влияния анестетиков на структуры мозга, а также роль послеоперационного системного воспалительного ответа [9]. Риск развития ПОКД обусловлен рядом факторов, которые можно разделить на несколько категорий. Во-первых, риск развития ПОКД увеличивают предрасполагающие факторы:

- возрастные особенности. У лиц пожилого возраста естественные процессы старения способны усугублять риск возникновения когнитивных нарушений;
- генетическая предрасположенность;
- низкий уровень образования, нередко коррелирующий с меньшим когнитивным резервом;
- сопутствующие заболевания, например цереброваскулярные нарушения, депрессия, инсулинорезистентность, способные нарушать нормальное функционирование мозга;
- факторы, связанные с хирургическим вмешательством: обширные операции, интраоперационные осложнения, длительное искусственное кровообращение могут способствовать развитию ПОКД;
- длительность воздействия анестетических препаратов (продолжительное применение таких средств нередко оказывает токсическое влияние на нервную систему) [10].

Во-вторых, существуют так называемые временные факторы риска:

- предоперационные: электролитные нарушения, предшествующий когнитивный дефицит (в том числе в рамках болезни Альцгеймера), а также

пагубные пристрастия (злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами);

- интраоперационные: артериальная гипотензия, значительная кровопотеря и др.;
- послеоперационные: ограничение двигательной активности, выраженный болевой синдром, недостаточное питание и прием препаратов – ингибиторов холинэстеразы [1].

По механизму воздействия факторы риска можно разделить:

- на химические: провоспалительные цитокины, лекарственные препараты, включая анестетики, оказывающие прямое токсическое воздействие на мозг;
- физические: острый или хронический болевой синдром, способный угнетать когнитивные функции;
- функциональные: общее состояние организма, включая состояние гемодинамики, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность и гипоксия, которые могут нарушать церебральный кровоток и функции мозга;

■ коморбидные (сопутствующие заболевания) [11]. Генетическая предрасположенность, в частности носительство аллели ApoE4 гена аполипопротеина E, – значимый фактор риска развития ПОКД. Данный ген, регулирующий внеклеточный транспорт холестерина, при наличии аллели ApoE4 не только повышает риск развития ПОКД, но и ассоциируется с более тяжелыми неврологическими последствиями при различных патологиях, таких как болезнь Альцгеймера, внутричерепные кровоизлияния, черепно-мозговые травмы и оперативные вмешательства с применением искусственного кровообращения. Это подчеркивает важную роль ApoE4 в нарушении нормального функционирования нейронов [4].

Не менее значимую роль в развитии ПОКД играют сопутствующие заболевания. Так, наличие сахарного диабета в анамнезе повышает риск развития когнитивных нарушений после операции. В исследованиях О.Н. Ямщикова и соавт. установлена связь между длительной гипергликемией, осмотическим дисбалансом и дегидратацией. Хроническая гипергликемия, повышая уровень осмотического давления и вызывая дегидратацию, приводит к дисбалансу между прооксидантной и антиоксидантной системами, что в конечном итоге оказывает токсическое воздействие на нейроны головного мозга и может служить пусковым механизмом ПОКД [11].

В исследованиях В.М. Женило и соавт. установлена связь между низким уровнем гемоглобина и риском послеоперационных осложнений. В частности, показано, что у пожилых пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава уровень гемоглобина менее 98 г/л является значимым фактором риска развития послеоперационного делирия [11, 12].

Структуры мозга, отвечающие за когнитивные функции и ноцицепцию, находятся в постоянном взаимодействии и оказывают модулирующее влияние друг на друга. Так, хронический болевой синдром, согласно данным нейропсихологических исследований, оказывает выраженное влияние на развитие ПОКД, приводя к нарушениям мыслительных процессов, обработки

информации, кратко- и долгосрочной памяти, а также способности принимать решения [13].

Кроме того, этиологическим фактором ПОКД может выступать десинхронизация циркадных ритмов, часто возникающая после операций. Развивающиеся расстройства сна и снижение секреции мелатонина негативно отражаются на когнитивных функциях [14].

Влияние общей анестезии (ОА) на развитие ПОКД остается предметом дискуссий. В ряде исследований прямая связь между ОА и ПОКД не подтвердилась. Тем не менее существует гипотеза, что ОА преимущественно воздействует на ретикулярную формацию. Торможение активности ретикулярной формации приводит к ослаблению ее восходящего активирующего влияния на кору головного мозга [15]. При этом результаты некоторых исследований показывают, что тип анестезии может иметь значение. Так, севофлуран в отличие от пропофола чаще ассоциируется с развитием когнитивного дефицита у пожилых пациентов [4]. Важным фактором является и длительность анестезии, при увеличении которой (до 3,5–6 часов) возрастает риск поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Исследования воздействия ОА на структуры головного мозга детей показали высокую частоту когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде. При использовании ОА когнитивные нарушения выявляются примерно у 80% детей. На фоне применения тотальной внутривенной анестезии на основе кетамина этот показатель достигает 90–100%, тогда как при использовании пропофола и фентанила когнитивные расстройства наблюдаются в 60% случаев [6].

В исследовании С. J. Kalkman и соавт. (2009) также отмечалась повышенная уязвимость детского мозга к последствиям ОА. Установлено, что у детей младше 24 месяцев, перенесших урологические операции под ОА, нарушения поведения намного существеннее, чем у детей более старшего возраста [16].

Таким образом, ряд исследователей предлагают акцентировать внимание не на разновидности анестезии или операции, а на восприимчивости организма к внешнему воздействию.

Патогенез

Гибель нейронов после ОА может быть опосредована несколькими патофизиологическими механизмами. Одним из ключевых процессов является гиперфосфорилирование тау-протеина – белка, играющего критическую роль в стабилизации аксонов нейронов. При гиперфосфорилировании тау-протеин утрачивает функциональную активность, что дестабилизирует аксоны и приводит к их дегенерации. Этот процесс сопровождается нарушением энергетического метаболизма и накоплением токсических метаболитов внутри клеток [17]. Другой важный механизм, привлекающий внимание исследователей, – нарушение микроциркуляции в ткани мозга под влиянием анестетиков. Согласно данным исследования R. Kitamura и соавт., тиопентал натрия способствует агрегации тромбоцитов, воздействуя на арахидоновую кислоту, что играет важную роль в развитии нейротоксического эффекта [18]. E.L. Chernin и B. Smiler

в свою очередь выявили, что пропофол может индуцировать микроэмболизацию [19].

Анализируя результаты ряда исследований, можно сделать вывод, что нейротоксический эффект препаратов ОА наиболее ярко выражен у детей младшего возраста. Это проявляется нарушением нейropsychологического развития как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Пациенты данной возрастной группы особенно уязвимы к нейротоксическому воздействию, что обусловлено высокой пластичностью и чувствительностью мозга. В то же время анестезиологи стараются использовать препараты с выраженными церебро- и нейропротективными свойствами, позволяющими минимизировать потенциальные нейротоксические эффекты. Это делает современные анестетики более безопасными по сравнению с теми, которые применялись ранее [6, 9].

Таким образом, нейротоксичность ОА представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий прямое воздействие на нейроны (посредством гиперфосфорилирования тау-протеина и апоптоза), а также опосредованные эффекты, связанные с нарушением микроциркуляции и реологических свойств крови. В основе развития послеоперационных когнитивных нарушений лежит комплекс сложных патофизиологических изменений в ЦНС. Основными мишенями нейрорповреждения служат ретикулярная формация, ядра таламуса, гиппокамп, а также лобная, теменная, височная и затылочная доли коры головного мозга [17].

Исходя из современной парадигмы развития ПОКД, существенная роль принадлежит воспалительной реакции, возникающей в результате хирургических вмешательств. Активация провоспалительных цитокинов вызывает нейровоспаление в разных областях мозга. По некоторым данным, цитокины и амфотерин, инициируя ответ на повреждение структур ЦНС, способствуют развитию воспаления и последующего когнитивного дефицита [10]. Обширные хирургические операции, сопровождающиеся значительной травматизацией тканей, приводят к взаимодействию продуктов травматизации с иммунной системой и развитию системной воспалительной реакции. Однако даже менее инвазивные операции могут влиять на ЦНС через развитие системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, что также способствует возникновению ПОКД [10].

Системная воспалительная реакция имеет ключевое значение в развитии ПОКД. Одним из механизмов, опосредующих такое влияние, является действие амфотерина, который способствует миграции моноцитов в паренхиму головного мозга, что может приводить к неврологическим осложнениям, в том числе ПОКД. Кроме того, микроглия, активируясь под влиянием фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, вырабатывает моноцитарный хемотаксический фактор 1, тем самым усиливая миграцию моноцитов в ЦНС.

Эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), также играет важную роль в патогенезе ПОКД. ГЭБ, представляющий собой сложный барьер из эндотелиальных клеток, перicyтов и астроцитов, при

системном воспалении утрачивает селективность, допуская проникновение в паренхиму мозга иммунных клеток, а также провоспалительных маркеров (белков плазмы, простагландинов, цитокинов и хемокинов) [20]. Например, после ортопедических операций наблюдается нарушение ГЭБ с отложением фибриногена в гиппокампе, что может способствовать развитию когнитивных нарушений [10, 21].

Следует отметить, что циркулирующие в крови моноциты, нейтрофилы, ФНО и другие провоспалительные факторы помимо повреждающего воздействия на ГЭБ могут оказывать стимулирующее влияние на высвобождение нейтропротективных веществ, способствующих восстановлению нормальной функции мозга. Эндотелиальные клетки ГЭБ в ответ на циркулирующий в крови интерлейкин (ИЛ) 1 высвобождают ИЛ-6, обладающий нейтропротективными и нейротрофическими свойствами [4]. Нейровоспаление как неотъемлемый компонент патогенеза ПОКД характеризуется активацией микроглии – резидентных макрофагов ЦНС, имеющих характерную морфологию с ядром и тонкими отростками. При активации микроглии дифференцируется в два основных фенотипа – М1 и М2, каждый из которых выполняет различные функции. Фенотип М1 является провоспалительным, продуцирует провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 и ФНО-альфа, а также нейротоксический глутамат. Фенотип М2 обладает противовоспалительными свойствами, он участвует в репаративных процессах и высвобождает нейротрофические молекулы.

Активированная микроглия способствует ингибированию нейрогенеза в гиппокампе, нарушению синаптической пластичности и усугублению дисфункции нервной ткани. Гиппокамп как структура, богатая цитокиновыми рецепторами, демонстрирует повышенную чувствительность к ИЛ-1 и ФНО-альфа. Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит сбой нейромедиаторной регуляции в гиппокампе, что выражается в снижении регуляции рецепторов Glu2 и нарушении процессов долгосрочной потенциации, играющих ключевую роль в формировании памяти. В свою очередь взаимодействие амфотерина с NMDA-рецепторами усиливает приток глутамата, приводя к нейротоксичности. ФНО-альфа также усиливает токсичность глутамата, ингибируя рецепторы ГАМК. Все эти процессы приводят к повреждению нейронов и развитию когнитивного дефицита [10].

Воспалительный ответ усиливается и за счет высвобождения оксида азота из микроглии и астроцитов, что в ряде случаев вызывает апоптоз нейронов.

Хирургическое вмешательство способно индуцировать окислительный стресс – важный патогенетический механизм развития ПОКД. Операция может вызывать дисбаланс в окислительно-восстановительных процессах, приводя к истощению антиоксидантной системы, что инициирует образование супероксидного радикала и последующий синтез других активных форм кислорода, оказывающих нейротоксическое действие. Нейроны гиппокампа, будучи метаболически активными клетками, играют ключевую роль в процессах памяти и пространственной ориентации и особенно уязвимы к повреждающему воздействию окислительного стресса [10].

Нарушение водно-электролитного баланса также может влиять на развитие ПОКД, особенно у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Инфузионная терапия, проводимая в интра- и послеоперационном периодах, способна нарушать баланс натрия в организме и приводить к внутриклеточной дегидратации. По данным ряда исследований, у 43% пациентов развивается послеоперационный делирий, частота которого коррелирует с выраженностью внутриклеточной дегидратации: от низкого риска (при дегидратации 1,26–8,96%) до среднего (9,23–19,8%) и высокого (более 21%) [22].

В сердечно-сосудистой хирургии основными механизмами повреждения головного мозга являются артерио-артериальная и воздушная макро- или микроэмболия, гипоперфузия и системная воспалительная реакция, индуцируемая использованием аппарата искусственного кровообращения. Наиболее подверженными гипоперфузии структурами головного мозга считаются гиппокамп и перивентрикулярное белое вещество [4].

Заключение

ПОКД представляет собой серьезную проблему современного здравоохранения. Нет оснований считать, что когнитивные нарушения развиваются исключительно под воздействием общей анестезии. Напротив, следует рассматривать взаимодействие различных патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие когнитивного дефицита. Принимая решение о хирургическом вмешательстве, необходимо тщательно оценивать риск возникновения когнитивных нарушений, особенно у пожилых пациентов. Детальное изучение механизмов развития ПОКД откроет возможности для создания более эффективных стратегий профилактики, лечения и реабилитации пациентов с подобными осложнениями. *

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

Литература

1. Боголепова А.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122 (8): 7–11.
2. Kotekar N., Shenkar A., Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. Clin. Interv. Aging. 2018; 13: 2267–2273.
3. Литвиненко И.В., Иволгин А.Ф. Факторы риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; S3: 66–68.

4. Ляшенко Е.А., Иванова Л.Г., Чимагомедова А.Ш. Послеоперационная когнитивная дисфункция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120 (10–2): 39–45.
5. Губарь В.В., Обиходова Ю.П. Послеоперационная когнитивная дисфункция у пациентов хирургического профиля при применении современных методов тотальной внутривенной анестезии. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2014; 4: 56–58.
6. Лазарев В.В., Москвитина Л.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей. Вестник интенсивной терапии. 2013; 4: 36–39.
7. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. Lancet. 1998; 351 (9106): 857–861.
8. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., et al. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol. Scand. 2001; 45 (3): 275–289.
9. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16 (1): 19–28.
10. Маньшева К.Б., Ахмедов М.А., Рахманова А.А., Хутапиева С.М. Послеоперационная когнитивная дисфункция: механизмы развития и клиническая характеристика. Медицинский алфавит. 2019; 2 (19): 29–33.
11. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция, предикторы, диагностика, профилактика и лечение. Вестник Авиценны. 2024; 26 (3): 439–451.
12. Женило В.М., Акименко Т.И., Здирук С.В., Сорочинский М.А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе. Современные проблемы науки и образования. 2017; 4: 70.
13. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4 (9): 573–577.
14. Мазуров Н.А., Кичерова О.А., Вербах Т.Э. и др. Вклад циркадных ритмов в развитие неврологических нарушений после длительного анестезиологического обеспечения. Клиническая практика. 2024; 15 (2): 59–64.
15. Ураков Ш.Т., Эшонов О.Ш., Болтаев Э.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция. Новый день в медицине. 2019; 2 (26): 56–60.
16. Kalkman C.J., Peelen L., Moons K.G., et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. Anesthesiology. 2009; 110 (4): 805–812.
17. Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор). Общая реаниматология. 2023; 19 (1): 60–71.
18. Kitamura R., Hirakata H., Okuda H., et al. Thiopental enhances human platelet aggregation by increasing arachidonic acid release. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2001; 79 (10): 854–860.
19. Chernin E.L., Smiler B. Any propofol compatibility study must include an emulsion stability analysis. Anesth. Analg. 2000; 91 (5): 1307–1308.
20. Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease. Ann. Neurol. 2012; 72 (5): 648–672.
21. Terrando N., Eriksson L.I., Ryu J.K., et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. Ann. Neurol. 2011; 70 (6): 986–995.
22. Распитин Д.А. Вклад водно-электролитных нарушений в развитие послеоперационной когнитивной дисфункции. Актуальные проблемы биомедицины – 2020. Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Санкт-Петербург, 2020; 157–158.

Factors Causing the Development of Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients

D.A. Lysun¹, O.A. Kicherova, PhD¹, V.A. Saltanova^{1,2}, L.I. Reikher¹, Yu.I. Doyan, PhD^{1,2}, N.A. Mazurov¹, M.T. Bimusinova¹

¹ Tyumen State Medical University

² Tyumen Regional Clinical Hospital № 2

Contact person: Oksana A. Kicherova, pan1912@mail.ru

Increased life expectancy, along with the development of modern methods of surgical treatment, causes an increase in cognitive impairment in the elderly who have undergone surgery with prolonged anesthesia. It is likely that comorbid and concomitant pathology are not the only risk factor for cognitive impairment in this category of patients. The authors review the literature on the problem of postoperative cognitive dysfunction in the older age group and analyze the factors contributing to the development of this complication. A detailed description of the main pathogenetic mechanisms of postoperative cognitive dysfunction is given: disturbances of microcirculation in brain tissue under the influence of anesthetics and neurotoxicity, systemic inflammatory response, endothelial dysfunction and oxidative stress. It is emphasized that postoperative cognitive dysfunction is a serious problem for health care, is formed under the influence of a complex of factors and requires attention, especially in elderly patients.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment in the elderly, prolonged anesthesia, risk factors for postoperative cognitive dysfunction