**Міністерство охорони здоров'я України**

**Харківський національний медичний університет**

**Харківський національний медичний університет**

Кваліфікаційна наукова

 праця на правах рукопису

**БАУСОВ ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК:616.381-089-093.74-06:616.89-008.46/.47-053.88-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ**

**У ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

**ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ**

**14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія**

**Медицина**

**Подається на здобуття наукового ступеня**

 **кандидата медичних наук**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,

результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 **Науковий керівник:**

 **Хижняк Анатолій Антонович**

 **доктор медичних наук, професор**

**ХАРКІВ – 2017**

**АНОТАЦІЯ**

*Баусов Є.О.* Корекція порушень когнітивних функцій у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій. ‑ Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». – Харківський національний медичний університет, Харків, 2017.

Дослідження присвячене вивченню особливостей порушення когнітивних функцій після операцій під загальною анестезією в хворих похилого та старечого віку з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини та розробці методів їх покращення. В теперішній час, коли має місце чітка тенденція до поста рішення населення, проблеми надання ефективної медичної допомоги хворим похилого та старечого віку прогресивно набувають актуальності. Одною з таких проблем є суттєве та тривале погіршення когнітивних функцій після хірургічних втручань, особливо при застосуванні загальної анестезії. Зниження когнітивних функцій асоційоване із віком та захворюваннями, кількість яких зростає разом із збільшенням віку. Погіршенню когнітивних функцій сприяють церебральний атеросклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна недостатність кровообігу, дихальна недостатність, печінкова та ниркова дисфункція, тяжкий стрес, гіпоксія, застосування певних заходів для загальної анестезії, артеріальна гіпотензія та інші численні фактори.

Метою дослідження була оцінка стану когнітивних функцій і розробка методу їх корекції в геронтологічних пацієнтів з гострою хірургічною патологією шляхом удосконалення методів інтенсивної терапії.

До дослідження включено 96 пацієнтів похилого та старечого віку з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини, яких було прооперовано під загальною анестезією. Всім пацієнтам забезпечено проведення наркозу барбітуратами з аналгезією фентанілом та штучною вентиляцією легенів (ШВЛ). Дози анестетиків та анальгетиків не розрізнялися. Середня тривалість хірургічних втручань в групах також достовірно не розрізнялася. Сформовано три групи дослідження в залежності від застосування методів відновлення когнітивних функцій після операції. Набір хворих до груп був рандомізованим. Нерівномірність в кількості пацієнтів в групах зумовлена виключенням частки з них з дослідження.

До першої групи увійшло 26 хворих у віці (74,4±8,1) років. Серед них 9 чоловіків та 17 жінок. Після операції пацієнти не отримували ніякої терапії, яка б була спеціально спрямована на покращення когнітивних функцій.

До другої групи увійшло 34 хворих у віці (74,0±7,6) років. Серед них 14 чоловіків та 20 жінок. Після операції з метою відновлення когнітивних функцій пацієнти отримували ноотропним препарат з антиокислювальними властивостями.Ноотроп з антиоксидантом(НА) призначався за такою схемою. Доза насичення одразу після надходження хворих з операційної до відділення інтенсивної терапії становила 25 мл. Підтримуючу дозу в 25 мл на добу інфузійно застосовували протягом 7 днів. Потім хворі приймали препарат по 2 таблетки на день до кінця місяця після операції.

До третьої групи увійшло 36 хворих у віці (72,0±7,4) років. Серед них 13 чоловіків та 23 жінки. Після операції з метою відновлення когнітивних функцій пацієнти отримували вітамінно-антиоксидантний комплекс (ВАК), що містить бурштинову кислоту, інозин, нікотинамід та рибофлавін. ВАК після операції призначали по 10 мл двічі на добу інфузійно в 5% розчині декстрози протягом 7 днів. Потім хворі приймали препарат по 2 таблетки на день до кінця місяця після операції.

Нейропсихологічні тести проводили до операції, а потім на першу, другу, п’яту, дванадцяту та тридцяту добу після неї. Нейропсихологічні тести включали: Mini-Mental State Examination (MMSE), батарею тестів на лобну дисфункцію (БТЛД), тест 5 слів, тест малювання годинника та пробу Schulte (Шульте). Хворим проводився гемодинамічний моніторинг з визначенням показників центральної гемодинаміки за допомогою інтегральної тетраполярної реографії, моніторинг дихання та пульсоксиметрія, термометрія, визначення в крові концентрації глюкози, креатиніну, сечовини, загального білірубіну та його фракцій, активності амінотрансфераз. Застосовані уніфіковані методи лабораторного дослідження. Результати дослідження оброблені з застосуванням критеріїв множинних порівнянь та розрахунку коефіцієнту лінійної кореляції Pearson (Пірсона).

В результаті дослідження, що проведене, визначено:

У геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в передопераційному періоді спостерігається зниження рівня когнітивних функцій, що виражається в погіршенні якості виконання нейропсихологічних тестів: результат тестування за шкалою MMSE становить (25,4±1,5) бали, за БТЛД – (14,8±1,5) бали, за тестом малювання годинника – (9,1±0,8) бали, за тестом 5 слів – (9,2±0,7) бали, час виконання проби Шульте – 46,1±7,2 сек. Сумарний когнітивний дефіцит, розрахований за запропонованим нами способом, становив 0,67±0,28 (норма – від 0 до 0,25).

Після ургентних операцій на черевній порожнині, виконаних під загальною анестезією з ШВЛ на основі тіопентал-натрію в геронтологічних хворих розвивається виражена післяопераційна когнітивна дисфункція, що досягає максимуму на першу добу після операції, коли сумарний когнітивний дефіцит посилюється до рівня важкого 1,54±0,35. Відновлення доопераційного рівня когнітивних функцій відбувається тільки на 30-ту добу після операції.

Головним фактором, що визначає когнітивну недостатність у передопераційному періоді, є вік пацієнтів. Коефіцієнт кореляції Пірсона між віком і загальним когнітивним дефіцитом дорівнює 0,89±0,02. У післяопераційному періоді провідним чинником, що спричиняє післяопераційну когнітивну дисфункцію, є тривалість операції. Її вплив максимальний на першу добу (r = 0,91±0,03) і зберігається, поступово слабшаючи, до 30 доби післяопераційного періоду (на 2-гу добу r = 0,90±0,04, на 5-ту добу r = 0,77±0,038, на 12-ту добу r = 0,63±0,12, на 30-ту добу r = 0,46±0,15). Другим за значимістю фактором, що впливає на тяжкість когнітивної дисфункції, є напруженість стресорних реакцій, яка оцінюється за рівнем глікемії. Максимуму зв'язок між глікемією та сумарним когнітивним дефіцитом досягає на 2-гу добу (r = 0,65±0,11), на 5-ту добу він стає слабким (r = 0,34±0,17) і потім зникає. Залежність від віку в післяопераційному періоді стає слабкою і зворотною щодо передопераційного періоду, тобто в старших пацієнтів наростання когнітивного дефіциту виражено менше, ніж у молодших геронтологічних хворих (коефіцієнт кореляції між віком і загальним когнітивним дефіцитом у 1-шу добу становить 0,25±0,18, у 2-гу добу – 0,31±0,18, потім він утрачає значущість). Це свідчить про більшу уразливість когнітивних функцій молодших пацієнтів і про меншу їх пластичність у старших.

Комбінація ноотропа з антиоксидантом, і ВАК як поєднання метаболотропів з коферментами, значно прискорюють відновлення когнітивних функцій і покращують їхній стан порівняно з вихідним у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини. Відновлення вихідного рівня когнітивних функцій при застосуванні цих препаратів відбувається вже на 5-ту добу після операції, а до 30 діб це рівень значно перевищує вихідний, причому ВАК забезпечує достовірно більш низький когнітивний дефіцит. При використанні НА сумарний когнітивний дефіцит до 30 діб становить 0,40±0,20, а при призначенні ВАКу 0,31±0,11 (p < 0,05). Відбувається це насамперед за рахунок зменшення впливу тривалості операції на рівень когнітивних функцій, причому при введенні НА цей вплив зникає на 12-ту добу, а при введенні ВАКу – вже на 2-гу добу. І НА, і ВАК також нівелюють вплив напруженості стресорних реакцій на стан когнітивних функцій вже з 1 -ї доби, причому ВАК більшою мірою. Під дією обох препаратів зникає також вплив віку на когнітивний дефіцит, тобто вони знижують схильність когнітивних функцій молодших геронтологічних пацієнтів до ушкоджуючих впливів і збільшують пластичність когнітивних функцій старших хворих.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що НА і ВАК ефективно корегують післяопераційну когнітивну дисфункцію, причому ВАК перевершує тіоцетам у цьому відношенні. Крім того, ВАК позбавлений недоліку, властивого тіоцетаму, що полягає в здатності викликати в ряді випадків збудження центральної нервової системи. Усе це дає змогу рекомендувати ВАК для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції в геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини.

**Ключові слова:** післяопераційна когнітивна дисфункція, похилий та старечий вік, геронтологія, гостра хірургічна патологія, загальна анестезія, нейропсихологічні тести, ноотропні та антиокислювальні препарати, вітамінно-антиоксидантний комплекс.

**ANNOTATION**

*Bausov Ye.O.* Correction of Disorders of Cognitive Functions in Gerontological Patients after Urgent Abdominal Surgery. ‑ Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.30 «Anesthesiology and intensive care». – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2017.

The research is devoted to the study of the features of the disorders of cognitive functions after operations under general anesthesia in elderly and senile patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity organs and the development of methods for their improvement. At the present time, when there is a clear tendency towards the post of the population, the problems of provision of effective medical care to the elderly are progressively becoming urgent. One of these problems is a significant and prolonged deterioration of cognitive function after surgical interventions, especially in the use of general anesthesia. Reduced cognitive function is associated with age and diseases, which increase with increasing age. Cerebral arteriosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, chronic circulatory failure, respiratory failure, hepatic and renal dysfunction, severe stress, hypoxia, the use of certain measures for general anesthesia, arterial hypotension, and other numerous factors contribute to deterioration of cognitive function.

The aim of the study was to evaluate the state of cognitive functions and to develop a method for their correction in gerontological patients with acute surgical pathology by improving the methods of intensive care.

The study included 96 patients of the elderly with acute surgical abdominal pathology, which was operated under general anesthesia. All patients are provided with anesthesia with barbiturates with analgesia fentanyl and artificial ventilation of lungs (mechanical ventilation). Doses of anesthetics and analgesics did not differ. The average duration of surgical interventions in groups also did not differ significantly. Three groups of research were formed depending on application of methods of restoration of cognitive functions after surgery. The group of patients in groups was randomized. The unevenness in the number of patients in the groups is due to the exclusion of a fraction of them from the study.

The first group included 26 patients aged (74.4 ± 8.1) years. Among them are 9 men and 17 women. After surgery, patients did not receive any therapy, which would be specifically aimed at improving cognitive function.

The second group included 34 patients at the age (74.0 ± 7.6) years. Among them are 14 men and 20 women. After surgery to restore cognitive function, patients received a nootropic drug with antioxidant properties (NA). NA was intended for this scheme. The saturation dose immediately after receiving the patients from the operating room to the intensive care unit was 25 ml. A maintenance dose of 25 ml per day was infused over a period of 7 days. Then the patients took the preparation for 2 tablets a day until the end of the month after the operation.

The third group included 36 patients at the age (72.0 ± 7.4) years. Among them are 13 men and 23 women. After surgery to restore cognitive function, patients received a vitamin-antioxidant complex (VAC) containing amber acid, inosine, niacinamide and riboflavin. VAC after surgery was prescribed 10 ml twice daily infusion in 5% dextrose solution for 7 days. Then the patients took the preparation for 2 tablets a day until the end of the month after the operation.

Neuropsychological tests were performed prior to surgery, and then on the first, second, fifth, twelfth and thirtieth day after it. Neuropsychological tests included: Mini-Mental State Examination (MMSE), battery of test for frontal dysfunction (BTFD), 5-word Test, Clock Test, and Schulte Test.

Patients performed hemodynamic monitoring with the definition of indicators of central hemodynamics using integral tetrapolar rheography, respiration monitoring and pulse oxymetry, thermometry, blood glucose concentration, creatinine, urea, total bilirubin and its fractions, aminotransferase activity. Uniform methods of laboratory research were applied. The results of the study were processed using multiple scoring criteria and the Pearson linear correlation coefficient.

As a result of the research, it was determined:

In gerontological patients with acute surgical abdominal pathology in the preoperative period there is a decrease in the level of cognitive functions, which is expressed in the deterioration of the quality of performance of neuropsychological tests: the result of testing on the scale MMSE is (25,4 ± 1,5) points, for BTFD - (14, 8 ± 1,5) points, according to the clock drawing test - (9,1 ± 0,8) points, according to the test of 5 words - (9,2 ± 0,7) points, the execution time of the Schulte test - 46,1 ± 7 , 2 sec. The total cognitive deficit, calculated on the basis of our proposed method, was 0.67 ± 0.28 (norm - from 0 to 0.25).

After the urgent operations on the abdominal cavity performed under general anesthesia with VIB on the basis of thiopental-sodium in gerontological patients develop a marked postoperative cognitive dysfunction, reaching the maximum on the first day after the operation, when the total cognitive deficiency increases to the level of severe 1.54 ± 0.35 Restoration of the preoperative level of cognitive function occurs only on the 30th day after surgery.

The main factor determining cognitive deficiency in the preoperative period is the age of the patients. Pearson correlation coefficient between age and total cognitive deficits is 0.89 ± 0.02. In the postoperative period, the leading factor that causes post-operative cognitive dysfunction is the duration of the operation. Its influence is maximal on the first day (r = 0.91 ± 0.03) and is maintained, gradually weakening, to 30 days postoperative period (on the 2nd day r = 0.90 ± 0.04, on the 5th day r = 0.77 ± 0.038, on the 12th day r = 0.63 ± 0.12, on the 30th day r = 0.46 ± 0.15). The second most significant factor affecting the severity of cognitive dysfunction is the intensity of stress responses, which is evaluated by the level of glycemia.

The maximum relationship between glycemia and total cognitive deficiency reaches the 2nd day (r = 0.65 ± 0.11), it becomes weak at day 5 (r = 0.34 ± 0.17) and then disappears. Dependence on age in the postoperative period becomes weak and reversible in relation to the preoperative period, that is, in older patients, the increase in cognitive deficit is less pronounced than in younger gerontological patients (the correlation coefficient between age and the total cognitive deficiency in the 1 st day is 0.25 ± 0, 18, in the 2nd day - 0.31 ± 0.18, then it loses significance). This indicates a greater vulnerability of cognitive functions of younger patients and their lower plasticity in the elderly.

Combination of a nootropic antioxidant, and a VAC as a combination of metabolites with coenzymes, greatly accelerate the restoration of cognitive functions and improve their condition compared with the original in gerontological patients with acute surgical abdominal pathology. Restoration of the initial level of cognitive functions in the application of these drugs is already on the 5th day after the operation, and up to 30 days this level significantly exceeds the original, and the VAS provides a significantly lower cognitive deficiency. When using NA, the total cognitive deficit to 30 days is 0.40 ± 0.20, while in the appointment of VAC 0.31 ± 0.11 (p <0.05). This occurs primarily due to the reduction of the duration of the operation on the level of cognitive functions, and when injected NA this effect disappears on the 12th day, and when the introduction of VAC - already on the 2nd day. And NA, and VAC also lowed the effect of the stress of stress reactions on the state of cognitive functions from the first day, with the VAK to a greater extent. Under the influence of both drugs, the influence of age on cognitive deficits disappears, that is, they reduce the tendency of cognitive functions of younger gerontological patients to harmful effects and increase the plasticity of cognitive functions in older patients.

The results obtained suggest that NA and VAC effectively regulate postoperative cognitive dysfunction, with VAC superior to NA in this respect. In addition, the VAC is devoid of the inherent NA negative effects, which is the ability to cause, in some cases, the excitation of the central nervous system. All this makes it possible to recommend VAC for the correction of postoperative cognitive dysfunction in gerontological patients with acute surgical abdominal pathology.

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction, elderly, gerontology, acute surgical pathology, general anesthesia, neuropsychological tests, nootropic and antioxidant preparations, vitamin and antioxidant complex.

**Список публікацій здобувача**

***Роботи, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

**Баусов Е. А.** Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции // А.А. Хижняк, А.С. Соколов, С.С. Дубовская, О.В. Кудинова, Е.А. Баусов, Н.Д. Битчук // Медицина невідкладних станів. − 2016. − №4(75). − 2016. − С. 84-88. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Е.О.** Коррекция послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных после хирургического вмешательства /

Е.О. Баусов // Міжнародний медичний журнал. − 2015. − №4(84). − С.84-87.

**Є.О. Баусов** Вплив загальної анестезії на ступінь когнітивних змін у хворих похилого віку з ургентною хірургічною патологією / А. А. Хижняк,

К.Г. Михневич,Є.О. Баусов, С.С. Дубівська // Медицина невідкладних станів. −2015. − №5(68). − С.140-143. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Є.О.** Вплив віку на ступінь післяопераційної когнітивної дисфункції у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій /

**Є.О. Баусов**, Ю.В. Волкова, М.О. Долженко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. −2015. − №2 (6). − С. 67-74. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Є.О.** Зміни вищої мозкової діяльності під впливом загальної анестезії / А.А. Хижняк, С.С. Дубівська, Є.О. Баусов// Медицина сьогодні і завтра. − 2013. − № 2 (59). − С. 49-53. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Е.А.** Состояние послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста // С. С. Дубовская, Е.А. Баусов, Н.Д. Битчук // Медицина сьогодні і завтра. − №4(73). − 2016. − С. 37 – 41. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

***Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*** ***та додатково відображають наукові результати дисертації***

**Баусов** **Е. А.** Динамика результатов коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических пациентов / С.С. Дубовская, А.С. Соколов, Е.А.Баусов // Материалы Девятой научно-практической конференции неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием (31 марта – 1 апреля) – Сыктывкар, 2016 . − С.42-43.

Патент на корисну модель №89336 UA, Україна А61М5/00. Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій / А.А.Хижняк, С.С.Дубівська, Є.О.Баусов, К.Г.Михневич, М.Д.Бітчук, В.О.Науменко, Н.В.Григоренко, Т.С.Голубка, О.В.Доленко. Харківcький національний медичний університет. – №u201315576; заявлено 31.12.2013; опубліковано 10.04.2014. – Бюл.№7.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень……………………………………………..Вступ………………………………………………………………………Розділ 1 Післяопераційна когнітивна дисфункція в геріатричних пацієнтів (літературний огляд)1.1 Визначення когнітивних функцій……………………………………1.2 Стан когнітивних функцій у літніх і людей похилого віку………..1.3 Методи вивчення стану когнітивних функцій………………………1.4 Стан когнітивних функцій у хірургічних геронтологічних хворих..1.5 Вплив оперативного втручання та анестезії на стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих………………………………………1.6 Профілактика післяопераційної когнітивної дисфункції …………..1.7 Методи корекції післяопераційної когнітивної дисфункції……….1.8 Висновок………………………………………………………………Розділ 2 Характеристика хворих та методів дослідження……………..2.1 Клінічна характеристика хворих…………………………………….2.2 Методи дослідження………………………………………………….2.2.1 Методи визначення основних функціональних показників гемодинаміки……………………………………………………………..2.2.2 Оцінка функції системи зовнішнього дихання……………………2.2.3 Оцінка функції шлунково-кишкового тракту…………………….2.2.4 Оцінка функції печінки…………………………………………….2.2.5 Оцінка функції нирок……………………………………………….2.2.6 Оцінка функціонування ендокринної системи……………………2.2.7 Методи дослідження системи гемостазу………………………….2.2.8 Нейропсихологічні тести…………………………………………...2.2.9 Статистичні методи…………………………………………………2.3 Рандомізація…………………………………………………………..Розділ 3. Стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини перед оперативним втручанням…………………………………………………3.1 Результати тесту за шкалою ММSЕ…………………………………3.2 Результати тесту батареї тестів на лобну дисфункцію……………..3.3 Результати тесту малювання годинника…………………………….3.4 Результати тесту 5 слів………………………………………………..3.5 Результати проби Шульте…………………………………………….3.6 Загальна картина стану когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини перед оперативним втручанням…………………………………………………Розділ 4 Вплив оперативного втручання та загальної анестезії на стан когнітивних функцій……………………………………………………..4.1 Динаміка результатів тесту ММSЕ на етапах дослідження………..4.2 Динаміка результатів батареї тестів на лобну дисфункцію на етапах дослідження……………………………………………………….4.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на етапах дослідження……………………………………………………………….4.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на етапах дослідження…………4.5 Динаміка результатів проби Шульте на етапах дослідження……..4.6 Комплексна оцінка впливу операції та анестезії тіопентал-натрієм на когнітивні функції геронтологічних хворих…………………………Розділ 5 Результати корекції післяопераційної когнітивної дисфункції комбінацією ноотропа з антиоксидантом5.1 Динаміка результатів тесту ММSЕ на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом …..5.2 Динаміка результатів батареї тестів на лобну дисфункцію на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом5.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом5.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом5.5 Динаміка результатів проби Шульте на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом5.6 Комплексна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції комбінацією ноотропа з антиоксидантом після операції та анестезії тіопентал-натрієм у геронтологічних хворихРозділ 6 Результати корекції післяопераційної когнітивної дисфункції вітамінно-антиоксидантним комплексом………………………………..6.1 Динаміка результатів тесту ММSЕ на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом…………………………………………..6.2 Динаміка результатів батареї тестів на лобну дисфункцію на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом……………………….6.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом……………………………….6.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом…………………………………………..6.5 Динаміка результатів проби Шульте на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом……………………………………………6.6 Комплексна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції вітамінно-антиоксидантним комплексом після операції та анестезії тіопентал-натрієм у геронтологічних хворих………………..Розділ 7 Порівняльний аналіз результатів корекції післяопераційної когнітивної дисфункції комбінацією ноотропа з антиоксидантом і вітамінно-антиоксидантним комплексом у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій7.1 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати ММSЕ в післяопераційному періоді7.2 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати батареї тестів на лобну дисфункцію у післяопераційному періоді7.3 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати тесту малювання годинника в післяопераційному періоді7.4 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати тесту 5 слів у післяопераційному періоді7.5 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати проби Шульте в післяопераційному періоді………………..7.6 Комплексна порівняльна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантногокомплексуРозділ 8 Оцінка стану компенсації систем організму на етапахдослідження………………………………………………………………8.1 Зміни показників центральної гемодинаміки в групах дослідження8.2 Оцінка стану функції зовнішнього дихання після операції………..8.3 Аналіз наявності ознак ушкодження печінки після операції………8.4 Результати спостереження за функцією нирок……………………..Висновки…………………………………………………………………..Практичні рекомендації…………………………………………………..Перелік посилань………………………………………………………….Додаток…………………………………………………………………….. | 1718262629313333363743464650505252535354545563646565666768697173747678808283878789919294959898100101103104106109110113117120123126132132136137140142145146165 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АТ | ‑ | артеріальний тиск |
| БТЛД | – | батарея тестів на лобну дисфункцію, її результати |
| БТЛД/n0 | – | БТЛД стосовно вихідного рівня |
| ВАК | – | вітамінно-антиоксидантний комплекс  |
| ПКР | – | помірні когнітивні розлади |
| ПОКД | – | післяопераційна когнітивна дисфункція |
| ПШ | – | проба Шульте, результати цього тесту |
| ПШ/n0 | – | ПШ стосовно вихідного рівня |
| САТ | ‑ | середній артеріальний тиск |
| СІ | ‑ | серцевий індекс |
| Т5С | – | тест 5 слів, результати цього тесту |
| Т5С/n0 | – | Т5С стосовно вихідного рівня |
| ТМГ | – | тест малювання годинника, результати цього тесту |
| ТМГ/n0 | – | ТМГ стосовно вихідного рівня |
| УІ | – | ударний індекс |
| ЦНС | – | центральна нервова система |
| ЧСС | ‑ | частота серцевих скорочень |
| ШВЛ | – | штучна вентиляція легень |
| MMSE | –  | (Mini-Mental State Examination, коротка шкала оцінки психічного статусу, результати цього тесту |
| MMSE/n0 | – | MMSE стосовно вихідного рівня |
| SpO2% |  | відсоткове насичення капілярної крові киснем |
| ΣКД | – | сумарний когнітивний дефіцит |

НА – ноотроп (2-Оксо-1-пирролидинацетамид) з антиоксидантом

(морфоліній-З-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат)

**ВСТУП**

**Актуальність теми**

Порушення когнітивних функцій є одним з найпоширеніших ускладнень серед хворих похилого та старечого віку в післяопераційному періоді. Післяопераційна когнітивна дисфункція сприяє зростанню кількості ускладнень після хірургічних втручань, пролонгації часу знаходження у відділенні інтенсивної терапії та цілком в стаціонарі, а також збільшенню летальності [1-3]. Останнє Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Керівництво з діагностики та статичного обліку ментальних розладів) Американської психіатричної асоціації не визначає післяопераційну когнітивну дисфункцію в якості самостійного захворювання в зв’язку з тим, що провідний механізм її патогенезу ще й досі чітко не констатований [4-6].

Міжнародне товариство післяопераційної когнітивної дисфункції вважає, що вона має місце, коли у пацієнта спостерігається пост-оперативний дефіцит в одній або декількох дискретних областях психічного стану, таких як увага, концентрація, виконавча функція, пам'ять, здатність до взаємозв'язку та психомоторна швидкість. Цей стан зазвичай розвивається протягом більш ніж тижня або місяця і триває довгий час. Для діагностики необхідні чутливі доопераційні та післяопераційні нейропсихіатричні тести Результатом цього ускладнення є те, що пацієнти ризикують втратити роботу або свою незалежність, а також значне зниження їхньої якості життя. В міжнародному багатоцентровому дослідженні ISPOCD висвітлено, що більш ніж в чверті пацієнтів (старіше за 60 років), які пройшли несерцеву хірургію, спостерігається зниження функції пам'яті через тиждень після операції, а в 10% цих хворих ці розлади знаходили після трьох місяців [2, 3, 6].

Показано, що когнітивні розлади виникають навіть через рік після операції. Через те, що кількість операцій, які вимагають проведення загальної анестезії, сягає понад 230 мільйонів у всьому світі щорічно, а також через збільшення кількості операцій у пацієнтів у віці старше 65 років, ця вікова група буде складати більшість пацієнтів хірургічних клінік після 2020 року. Якщо ці показники та цифри залишаться стабільними, можна очікувати, що через кілька років мільйони людей похилого віку ризикують піддаватися розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції. Цей факт свідчить про важливість проблеми, що є не тільки індивідуальною, але присутня й на соціальному рівні, та вимагає інтенсивних зусиль для вирішення [7-9].

Найбільш розповсюдженими факторами, що асоційовані з формуванням післяопераційної когнітивної дисфункції називають такі. Розвитку зазначеного ускладнення, безумовно, сприяє вік пацієнтів. Адже разом із зростанням віку збільшується ризик та тяжкість церебрального атеросклерозу та хронічної недостатності мозкового кровообігу. Пришвидшення прогресування церебрального атеросклерозу обумовлюють гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, зменшення кількості капілярів, що функціонують, кількості загальної та внутрішньосудинної рідини в організмі. Через віковий розвиток отосклерозу обмежується надходження інформації до ЦНС та погіршуються процеси ефективного інтегративного мислення [10, 11]. Нестабільність гемодинаміки є особливо небезпечним фактором для порушення когнітивних функцій. Причому їх зниження спостерігається як в умовах артеріальної гіпертензії, так і в умовах артеріальної гіпотензії, що небезпечна в плані церебральної гіпоперфузії [12-14]. Обмеження дії численних факторів періопераційного стресу, що існують та реалізують свої ефекти на тлі напруження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникових механізмів, відповідних до них змін центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, транспорту та споживання кисню, органної енергопродукції та інших процесів, навіть в умовах первинного пошкодження головного мозку, веде до зменшення тяжкості проявів когнітивної дисфункції [15].

При застосуванні методик загальної анестезії розвиток післяопераційної когнітивної дисфункції може бути викликаним використанням певних загальних анестетиків, а при проведенні реґіонарної анестезії – несприятливими зсувами, що спостерігаються при токсичній дії місцевих анестетиків [16-18]. Розвиток післяопераційної когнітивної дисфункції провокується проведенням ШВЛ в режимі гіпервентиляції. Адже швидка втрата вуглекислого газу з організму асоційована із зростанням тонусу церебральних судин, обмеженням мозкового кровоплину та утрудненням дисоціації оксигемоглобіну [19, 20]. Важливим механізмом вважається емболія мозкових судин, що має місце при маніфестації фібриляції передсердь в умовах стресу, травматичної хірургічної техніки та післяопераційної активації системи згортання крові [21, 22]. Наприкінці вагома роль належить розвитку в організмі реакції системної запальної відповіді. На тлі значної продукції медіаторів запалення та активного їх надходження до системного кровообігу страждають функції ЦНС. Посилення їх негативної дії на головний мозок може реалізовуватися через зростання проникності гематоенцефалічного бар’єра. Таке ускладнення в інтенсивній терапії часто визначають як «інтоксикаційну енцефалопатію» [23-25].

 В хірургії знаний відсоток ургентних втручань відбувається при розвитку гострої патології органів черевної порожнини та позачеревного простору. На гострий абдомінальний біль скаржиться 10% пацієнтів, які надходять до хірургічних клінік в терміновому порядку. Гостра патологія органів черевної порожнини часто супроводжується порушеннями водно-електролітного обміну, гіпопротеїнемію, розладами системної гемодинаміки, тяжким та тривалим синдромом інтоксикації, вторинною ренальною дисфункцією, що безсумнівно негативно впливає на стан ЦНС, особливо у хворих похилого та старечого віку [26, 27].

Способи профілактики та лікування її продовжують розроблятися, і відбувається це в трьох напрямках: захист мозку під час дії пошкоджуючих факторів (церебропротекція), відновлення функцій мозку в ранній період після впливу пошкоджуючого фактора (цереброресусцитація) і тривале відновлення функцій мозку (цереброреконвалесценція). Стосовно ПОКД церебропротекція означає підтримання кисневого забезпечення мозку протягом анестезії та використання когнітив-зберігаючих загальних анестетиків кількість і доступність яких на сьогодні невеликі. Із цієї причини основне навантаження при відновленні когнітивних функцій після операції та анестезії припадає на цереброресусцитацію, тобто на відновлення функцій мозку в ранній післяопераційний період. У цій галузі ще залишається ряд не до кінця вирішених питань, і цим обумовлена актуальність теми цього дослідження [28-30].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету « Профілактика стрес-індукованих уражень органів» (№ держреєстрації 0113U002284), «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді» (№ держреєстрації 0116U005232).

**Мета дослідження.** Покращення результатівлікування геронтологічних пацієнтів з гострою хірургічною патологією завдяки оцінки стану когнітивних функцій і розробки методу їх корекції шляхом удосконалення методів інтенсивної терапії.

Для досягнення поставленої мети було визначено такі **завдання**.

1. Проаналізувати стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в передопераційному періоді.

2. Вивчити стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в ранньому післяопераційному періоді.

3. Визначити фактори, що впливають на стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в передопераційному періоді.

4. Порівняти ефективність методів інтенсивної терапії для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини комбінацією ноотропа з антиоксидантом (НА) і комбінацією метаболотропів з коферментами (ВАК).

5. Запропонувати оптимальну схему інтенсивної терапії для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції в геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини.

*Об’єкт дослідження* − когнітивні функції в пацієнтів похилого та старечого віку з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в післяопераційному періоді.

*Предмет дослідження –* гемодинамічні параметри, нейропсихологічний статус пацієнтів похилого та старечого віку з гострою хірургічною патологією черевної порожнини до та після лікування запропонованою схемою інтенсивної терапії.

*Методи дослідження:*загальноклінічні, біохімічні, нейропсихологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі вивчення клінічного матеріалу та статистичної обробки даних комплексного клініко-лабораторного та нейропсихологічного дослідження в геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини визначено особливості перебігу периопераційного періоду з урахуванням вікових функціональних змін в організмі.

Отримані нові відомості щодо факторів, що визначають ступінь післяопераційної когнітивної дисфункції і характер їх впливу на стан когнітивних функцій.

Вперше доведено необхідність оцінювання та корегування післяопераційної когнітивної дисфункції у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини як фактора, що впливає на термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, в стаціонарі в цілому та на рівень післяопераційних ускладнень.

Уточнені механізми впливу різних патогенетичних лікувальних комплексів на когнітивний дефіцит у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в післяопераційному періоді з урахуванням досліджуваних факторів ризику.

Вперше обгрунтовано та достовірно доведено значущість запропонованого інтегрального показника глибини когнітивного дефіциту.

Розроблено тактику ведення інтенсивної терапії геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в післяопераційному періоді.

**Практична значимість отриманих результатів**. У результаті проведеного дослідження запропоновано раціональну тактику інтенсивної терапії для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції в геронтологічних пацієнтів після невідкладних хірургічних операцій на черевній порожнині, що дозволило підвищити якість їх життя після перенесеного оперативного втручання.

**Упровадження в практику.** Отримані результати використовуються в роботі відділень КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова», КЗОЗ «Дергачівська ЦРЛ» відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КЗОЗ «Харківська міська клінічна багатопрофильна лікарня №25» відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КЗОЗ «Золочівська ЦРЛ» відділення анестезіології та інтенсивної терапії, ХНІІЗНХ АМНУ відділення анестезіології.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто розробив метод для корекції когнітивних дисфункцій в геронтологічних пацієнтів з гострою хірургічною патологією. Автором самостійно здійснено аналіз літератури з обраної теми, проведено інформаційний пошук. Разом з науковим керівником визначено напрямки дослідження, сформульовано мету й завдання, вибрано методики дослідження, обговорено практичні рекомендації. Автор самостійно здійснював залучення хворих у клінічне дослідження, контроль за виконанням протоколу-дизайну дослідження, роботу з архівним матеріалом, статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, публікував статі, доповідав за темою дослідження на науково-практичних конференціях і з’їздах, оформляв дисертацію й автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлено й обговорено на VI Національному конгресі анестезіологів України (м. Львів, 2013 р.); симпозіумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії, невідкладних станів та лікування болю» (м. Дніпропетровськ, 2013 р.); обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Полтава, 2014р.), Міжнародному конгресі з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl» (м. Одеса, 2014 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Нове в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Харків, 2014р.), засіданні Асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області (2014 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні тенденції в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Полтава, 2017р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 – у фахових наукових виданнях, 1 деклараційний України на корисну модель, 1 тези доповідей у матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках машинописного тексту і містить: анотацію, вступ, огляд літератури за проблемою, 7 розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, перелік посилань та обов’язковий додаток. В дисертації представлено 33 таблиці та 15 малюнків. 2 таблиці та 6 малюнків займають сторінку цілком. Список використаних літературних джерел включає 160 посилань, серед яких 70 кирилицею та 90 латиною.

**РОЗДІЛ 1**

**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА КОГНІТИВНА ДИСФУНКЦІЯ**

**В ГЕРІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ**

**(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)**

**1.1 Визначення когнітивних функцій**

Когнітивні або пізнавальні функції – найвищі функції головного мозку. Завдяки цим функціям особистість пізнає світ і раціонально з ним взаємодіє. Ці два процеси є результатом спільної роботи чотирьох складових: сприйняття інформації, обробки та аналізу інформації, запам'ятовування і зберігання інформації, обміну інформацією і побудовою, здійсненням програми дій. З кожною з цих складових пов'язана певна когнітивна функція. Сприйняття інформації здійснюється завдяки функції гнозису, за обробку та аналіз інформації відповідальні виконавчі функції (довільна увагу, узагальнення, виявлення подібностей і відмінностей, формально-логічні операції, установлення асоціативних зв'язків, винесення міркувань), за запам'ятовування та зберігання інформації – пам'ять, а за обмін інформацією, побудовою та здійсненням програми дій – експресивні функції праксису та інтелекту (мова і навички цілеспрямованої рухової активності) [31, 32]. Інтелект забезпечує здатність зіставляти інформацію, знаходити спільне та відмінне, виносити судження й робити висновки [31, 33, 34].

Морфо-функціональною основою когнітивних функцій є так звані лобово-підкіркові кола. До теперішнього часу описано п'ять лобово-підкіркових кіл, три з яких тісно пов'язані із забезпеченням когнітивної діяльності: дорсолатеральне (передфронтальне), латеральне (орбітофронтальне) і фронтальне (лімбічне) кола [32].

Дорсолатеральне (передфронтальне) коло починається в конвекситальному відділі лобової кори і пов'язане з дорсолатеральною головкою хвостатого ядра, яке, у свою чергу, пов'язане із внутрішньою частиною блідої кулі і з ростральним відділом чорної субстанції (прямий шлях). Через зовнішню частину блідої кулі дорсолатеральна голівка хвостатого ядра пов'язана із субталамічним ядром, а потім знову із внутрішньою частиною блідої кулі і чорної субстанції (непрямий шлях). Нейрони блідої кулі і чорної субстанції через вентральні передні й медіальні дорсальні ядра таламуса пов'язані з дорсолатеральною (передфронтальною) ділянкою. Описане коло відповідальне за увагу та послідовний перехід від одного етапу діяльності до іншого. При порушенні роботи цього кола може виникати ініціація пізнавальної діяльності [32-34].

Латеральне (орбітофронтальне) коло починається в базальних відділах лобової частки і пов'язане з вентромедіальним хвостатим ядром, яке прямим шляхом пов'язано з дорсомедіальною блідою кулею і ростромедіальною частиною чорної субстанції. Непрямий шлях складається із зв'язків між зовнішньою частиною блідої кулі й субталамічного ядра із хвостатим ядром і внутрішньою частиною блідої кулі з чорною субстанцією. Бліда куля і чорна субстанція через медіальну частину вентропереднього і медіальнодорсального ядер таламуса пов'язані з орбітофронтальною корою. Це коло забезпечує соціальну адаптацію, зокрема, гальмування неадекватних у конкретній ситуації поведінкових реакцій. При порушенні його роботи виникають імпульсивність, розгальмування, зниження почуття дистанції, некритичність [32-34].

Переднє фронтальне (лімбічне) коло починається в передній поясній звивині і пов'язує її з вентральної частиною смугастих тіл. З ними пов'язані й нейрони інших лімбічних структур (гіпокамп, мигдалина тощо). Еферентні шляхи йдуть у вентральну і дорсолатеральну частину блідої кулі і ростродорсальну частину чорної субстанції, потім у медіальні дорсальні ядра таламуса, вентральної частини покришки, гіпоталамус і мигдалину. Медіально-дорсальний гіпокамп таламуса замикають коло на передній поясній корі. Це коло забезпечує емоційну та мотиваційну регуляцію поведінки. При його ураженні виникають аспонтанність, емоційна байдужість, апатико-абулічний синдром і, у крайніх випадках, акінетичний мутизм [32].

Як і будь-які процеси в нервовій системі, когнітивна діяльність реалізується за допомогою церебральних нейротрансмітерних систем. Одним з найважливіших для когнітивних процесів медіатором є ацетилхолін. При недостатності ацетилхолінергічної передачі відзначаються різні когнітивні порушення. Ацетилхолін забезпечує стійкість уваги, яка є головною умовою запам'ятовування нової інформації. Ацетилхолінергічна недостатність призводить до підвищеного відволікання та швидкої втрати отриманої інформації [32, 35, 36].

Дофамін також відіграє важливу роль у забезпеченні когнітивної діяльності. Показано, що активація дофамінергічної передачі необхідна в процесі перемикання уваги людини з одного етапу когнітивної діяльності на наступний етап. Таким чином, недостатність дофамінергічної медіації призводить до підвищеної інертності хворого, що буде клінічно проявлятися сповільненістю когнітивних процесів (брадифренія) і персевераціями [32, 35, 36].

Ще одним нейромедіатором, досить важливим для когнітивної діяльності, є норадреналін. Роль норадреналіну в забезпеченні когнітивних функцій, імовірна, полягає в підтримці стану активного неспання. Як відомо, активність норадренергічної медіації посилюється під час емоційної напруги. Вірогідно, що зі збільшенням активності норадренергічної системи пов'язане краще запам'ятовування емоційно забарвлених подій порівняно з емоційно нейтральними подіями. Недостатність норадренергічної «іннервації» кори головного мозку закономірно розвивається при ураженні блакитної плями, яка має широкі зв'язки з різними відділами кори головного мозку [32, 35, 36].

Менш виразно пов'язана з когнітивною діяльністю серотонінонергічна система. Недостатність серотонінонергічної медіації більшою мірою проявляється емоційними розладами у вигляді депресії. Так добре відомо, що при вираженій депресії можуть розвиватися вторинні когнітивні порушення. За своїм характером когнітивні розлади, пов'язані з депресією, нагадують симптоми патології підкорково-лобних структур головного мозку [32].

**1.2 Стан когнітивних функцій у літніх і людей похилого віку**

Понад 15% населення Землі становлять особи похилого та старечого віку, що в абсолютних цифрах перевищує 400 млн. осіб [8]. Очікується, що до 2030 року в Європі частка осіб похилого віку перевищить 30% [30]. Увесь досвід медицини свідчить про те, що в процесі старіння розвиваються закономірні обмінні, структурні і функціональні зміни психіки та поведінки людини [30]. Порушення в обміні ліпідів, що виникають у процесі старіння, сприяють розвитку атеросклерозу, зниження величини основного обміну, підвищення чутливості і зниження стійкості до недостатності кисню обмежує функціональні можливості клітин, що закінчується їх деструкцією і, врешті-решт, загибеллю з наступною недостатністю органів. Усе це стосується і ЦНС [37].

В окремих ділянках кори головного мозку до старості на 30–40% зменшується кількість нейронів і рецепторів, через це порушуються міжклітинні взаємовідносини. Наростає кількість гліальних клітин у сірій речовині мозку і знижується в білій, порушується структура мітохондрій. Це зумовлює зниження надійності механізмів саморегуляції та обмежує пристосувальні можливості старіючого організму, що обумовлює, зокрема, і розвиток когнітивних розладів [38-40].

Порушення когнітивних функцій є одним з найбільш поширених неврологічних розладів. Велика кількість різних за етіологією та патогенезом захворювань головного мозку викликають когнітивні порушення: агнозію – порушення гнозису, афазію – порушення мови, амнезію – порушення пам'яті та апраксію – порушення праксису [31, 33, 34].

Особливо велика поширеність неврологічних захворювань із клінікою когнітивних порушень серед осіб літнього віку: у 10–30% літніх людей відзначаються ті чи інші зміни когнітивних функцій центральної нервової системи. Прийнято вважати, що в здорових людей послаблення когнітивних функцій починається після 50 років. У 40% осіб старше 65 років погіршується пам'ять, причому в 1% з них порушення когнітивних функцій досягає ступеня деменції протягом 1 року, ще у 12–42% – протягом 1–5 років. Така фізіологічна дисфункція може посилюватися віковими змінами атеросклерозом, гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, цереброваскулярною недостатністю [41]. Є дані про те, що поширеність помірних когнітивних розладів (ПКР) коливається в межах від 40 до 80% залежно від віку [42].

У результаті двох великих епідеміологічних досліджень (The Study of Health and Aging, 1997, і Italian Longitudinal Study of Aging, 2000) було виявлено, що в 11–17% літніх і старих людей когнітивні порушення виходять за межі вікової норми, хоча і не досягають вираженої деменції. У 65-річних людей ризик розвитку ПКР протягом року складає 5%, протягом 4 років – 19%, причому в більшості випадків розлади прогресують, так що в 55–70% випадків ПКР трансформується в деменцію [43].

Когнітивні розлади пов'язують з тим, що незалежно від будь-якої хвороби периферична та центральна нервова система страждають з віком [44]. У середньому віці відбувається втрата сірої коркової речовини, що призводить до церебральної атрофії (хоча питання наскільки ці зміни пов'язані зі старінням або дегенеративними захворюваннями, продовжує вивчатися), зменшується складність нейронних зв'язків, знижується синтез нейромедіаторів і збільшується активність ферментів, що постсинаптично їх руйнують [44-46]. Це обмежує здатність мозку інтегрувати численні нервові імпульси (до того ж можливі нейронні втрати і демієлінізація в спинному мозку) [47]. Слабшають найбільш складні властивості психічної діяльності – здатність до абстрагування та інтегрування, посилюється психічна ригідність [48-50].

Механізми старіння безпосередньо пов'язані зі змінами синтезу білка: зменшується кількість метаболічно активних білків і збільшується кількість метаболічно інертних білків, що порушує ряд метаболічних циклів [30].

Порушення пам'яті в літньому віці має неоднозначний характер. Якщо короткочасна пам'ять погіршується незначно, то порушення довготривалої досить виражено, що пов'язано з погіршенням обробки інформації. Це проявляється зазвичай при оперуванні великими обсягами інформації або при одночасній роботі з декількома джерелами інформації, що ускладнює навчання літніх людей новим навичкам [51]. Здатність до запам'ятовування в осіб старше 50 років залежить від віку парадоксальним чином: значне погіршення пам'яті спостерігається на початковому етапі старіння (50 - 65 років), надалі ж (у віці від 65 до 75 років) літні люди демонструють більш високу мнестичну здатність, що наближається до рівня середнього віку [37].

Таким чином, порушення когнітивних функцій у літньому віці є однією з актуальних медичних і соціальних проблем, що вимагають активного вивчення та пошуку ефективних засобів їх профілактики й лікування [38-40].

**1.3 Методи вивчення стану когнітивних функцій**

Для оцінки когнітивних функцій використовуються нейропсихологічні методи дослідження, що являють собою різні тести і проби на запам'ятовування, відтворення слів і малюнків, упізнавання образів, розв’язування інтелектуальних завдань, дослідження рухів тощо [30].

У клінічній практиці при обстеженні геронтологічних хворих найбільш уживані методики, що дозволяють швидко визначити стан різних психічних процесів [30]. У більшості випадків для первинної діагностики когнітивних порушень достатньо застосування таких скринінгових нейропсихологічних шкал, як [32]:

* коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE);
* батарея тестів на лобну дисфункцію (БТЛД);
* тест малювання годинника (ТМГ);
* тест 5 слів (Т5С).

Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) використовується вже понад 40 років неврологами і психіатрами більшості країн світу. MMSE включає в себе 30 пунктів, які дозволяють виявити здатність орієнтуватися в часі і просторі, на сприйняття, концентрацію уваги, слухо-мовну пам'ять, логічне мислення. При використанні цієї шкали слід пам'ятати, що на результат її застосування впливає ступінь освіченості і що дана шкала недостатньо чутлива, тому її доповнюють БТЛД.

БТЛД (В. Dubois et al., 1999.) виявляє здатність до концептуалізації, швидкість мислення, динамічний праксис, оцінює реакції вибору.

ТМГ (S. Lovenstone et S. Gauthier, 2001). останнім часом застосовується все частіше, будучи простим і в той же час високо чутливим. Нездатність намалювати стрілочний годинник, що показують заданий час, свідчить про наявність клінічно значущих когнітивних розладів.

Т5С, розроблений у кінці 20 століття нейропсихологами Гробером і Бушке і модифікований B. Dubois для людей літнього та похилого віку, спрямований на контроль короткочасної і довгострокової пам'яті.

Великою чутливістю володіє проба Шульте (ПШ), завдяки чому вона широко застосовується при легких та помірних когнітивних порушеннях, коли інші тести можуть не виявити яких-небудь порушень. ПШ за допомогою спеціальних таблиць оцінює швидкість реакції та здатність концентрувати увагу [30].

**1.4 Стан когнітивних функцій у хірургічних геронтологічних хворих**

Разом із зростанням кількості літніх людей на планеті безперервно збільшується кількість хворих літнього та похилого віку [52]. В організмі геронтологічного пацієнта розвиваються численні вікові зміни, що ведуть до хронічної гіпоксії, насамперед ЦНС, що неминуче порушує когнітивні функції [30]. Атеросклероз, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна недостатність можуть значно погіршити психоневрологічні розлади, особливо при операційній травмі, крововтраті та інших стресових ситуаціях [41]. Саме тому оцінка когнітивних функцій у хворих похилого віку, особливо у випадках, коли вони піддаються оперативному втручанню, надзвичайно важлива, оскільки передопераційний стрес посилює вже наявні вихідні когнітивні порушення [53].

До необхідності ургентного хірургічного втручання часто призводять хронічні захворювання органів черевної порожнини. Літні пацієнти важко реагують на хронічні захворювання, оскільки вони несуть у собі загрозу зниження ступеня самостійності й незалежності, до того ж багато проявів захворювань органів черевної порожнини не дуже естетичні. Розвивається на цьому ґрунті внутрішньоособистий конфлікт, що порушує процеси концентрування уваги, засвоєння понять, запам'ятовування інформації, формування асоціативних зв'язків [30].

**1.5 Вплив оперативного втручання та анестезії на стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих**

Із зростанням тривалості життя та збільшенням кількості літніх і людей похилого віку зростає і кількість оперативних втручань у хворих у віці старше 60 років [54]. Оперативне втручання, проведене під загальною анестезією, – серйозний фактор ризику щодо післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД), особливо в геронтологічних пацієнтів [55-57]. Не всі види анестезії захищають хворого від наслідків хірургічної агресії і більше того, самі по собі окремі з них можуть чинити негативний вплив, особливо в літніх пацієнтів, на стан когнітивних функцій у післяопераційному періоді аж до розвитку ПОКД з небезпекою розвитку у віддаленому періоді важких хронічних ушкоджень головного мозку [50, 58, 59]. Різні неврологічні ускладнення, характерні для хворих літнього та похилого віку, спостерігаються в післяопераційному періоді у 2–6% хворих [54, 60]. Вихідний рівень стану когнітивних функцій часто не досягається в літніх пацієнтів навіть на сьому добу після втручання [61, 62], при цьому процес погіршення вищих психофізіологічних функцій у хворих середнього і, особливо, похилого віку, розвивається після використання всіх неінгаляційних анестетиків і виражений тим сильніше, чим складніша когнітивна функція [63]. Серед осіб старше 60 років пролонгована ПОКД розвивається в 2 рази частіше, ніж в інших вікових групах [64]. Така подія в житті людини, як загальна анестезія, може сприяти посиленню вікових змін когнітивних функцій навіть багато років потому [65, 66]. Існує навіть серйозна небезпека розвитку у віддаленому післяопераційному періоді хронічних захворювань головного мозку [30].

Згідно з визначенням, даним L. S. Rasmussen в 2001 році, ПОКД – це когнітивний розлад, що розвивається в ранній і зберігається в пізній післяопераційний період, клінічно проявляється порушеннями пам'яті та інших вищих коркових функцій (мислення, мовлення), а також труднощами концентрації уваги, підтверджене даними нейропсихологічного тестування (у вигляді зниження показників тестування в післяопераційному періоді не менше, ніж на 10% від доопераційного рівня), що тягне за собою проблеми в навчанні, зниження розумової працездатності та настрою. Ризик розвитку ПОКД пов'язаний з нейротоксичним ефектом загальної анестезії і прямо пропорційній тривалості анестезії. Більше за всіх до цього ризику схильні діти та літні особи. Рання ПОКД зустрічається у 35% хворих молодше 40 років і в 69% хворих старше 60 років, причому стійкою вона стає у 6,7% осіб молодого та 24% похилого віку [67-69]. ПОКД, що розвинулась у ранньому і часто зберігається в пізньому післяопераційному періоді, проявляється порушенням пам'яті, концентрації уваги та іншими змінами вищих коркових функцій [70-72]. ПОКД за клінічними проявами досить різноманітна і значною мірою впливає на результати операцій. На жаль, питання етіології, патогенезу, діагностики, профілактики та лікування ПОКД ще далекі від вирішення [73-75].

За останній час проведено багато досліджень впливу препаратів для загальної анестезії на деякі психічні функції [60, 68, 76]. Зокрема, виявлено, що загальна анестезія впливає на перфузію головного мозку таким чином, що розвиваються різні порушення вищої нервової діяльності [77, 78]. Безумовно, будь-які препарати, що чинять депресивну дію на діяльність ЦНС, зокрема, загальні анестетики, наркотичні анальгетики, причому в середньотерапевтичних дозах, можуть призводити до когнітивної дисфункції вираження і тривалості в тій чи іншій мірі [79-81]. Усе це підтримує інтерес багатьох вчених до проблеми ПОКД [53, 82, 83]. Основні припущення щодо патогенезу ПОКД стосуються порушень енергетичного балансу мозку, аномалій нейромедіаторної передачі і розвитку системної запальної відповіді [55].

Що стосується геронтологічних пацієнтів, певний інтерес представляє можливий зв'язок між впливом ряду загальних анестетиків і початком розвитку хвороби Альцгеймера [84]. З допомогою ядерної магнітно-резонансної спектроскопії було виявлено, що за допомогою різних механізмів загальні анестетики викликають олігомеризацію і осадження амілоїдного β-пептиду. Гіперпродукція і депонування амілоїдного β-пептиду з подальшим утворенням амілоїдних бляшок як раз є патогістохімічною основою хвороби Альцгеймера [85-87].

Унаслідок вивчення результатів різних досліджень ПОКД можна виділити 3 групи етіологічних факторів її розвитку [88-90]:

1) залишкова дія препаратів, що використовуються для загальної анестезії, та продуктів їх деградації, активних щодо ЦНС, зокрема пролонгованих седативних засобів;

2) недостатність рівня антиноцицептивного захисту мозкових структур під час операції і після неї призводить до перезбудження та виснаження енергетичного балансу нейронів кори великих півкуль і підкіркових утворень, які забезпечують достатній рівень свідомості;

3) шкідливу дію гіпоксії, як загальної (гіпоксемія, гостра анемія, недостатність кровообігу), так і локальної (зміна перфузії мозку і внутрішньочерепного тиску), а також гіпокапнії.

Сприяють ПОКД літній вік і велика тривалість анестезії [68, 78, 91].

Виявлення цих факторів дозволило більш цілеспрямовано підходити до профілактики ПОКД і якнайшвидшої нормалізації когнітивної сфери в післяопераційному періоді. Відповідно трьох груп етіологічних факторів ПОКД можна виділити три напрями її профілактики: пошук анестетиків, що володіють когнітивнозберігаючим ефектом, удосконалення анестезіологічного посібника з метою підвищення якості антиноцицептивного захисту і збереження макро - і мікрогемодинаміки на належному рівні [30].

**1.6. Профілактика післяопераційної когнітивної дисфункції**

При оцінці впливу загальних анестетиків на функції ЦНС важливе значення надається таким анестетикам, які б не тільки не погіршували діяльність кори головного мозку, але і мали б церебропротективну дію [92-94]. Церебропротективні властивості анестетиків обумовлюються їх здатністю пригнічувати спонтанну електричну активність нейронів і тим самим зменшувати енергоспоживання ними, а отже, і їх сприйнятливість до гіпоксії, що збільшує ймовірність збереження функцій кори головного мозку [30].

Найбільшими когнітивзберігаючими властивостями володіють диприван і севофлюран, який не тільки не знижує когнітивних функцій, але й володіє нейропротекторним ефектом при реконструктивних операціях на сонних артеріях [30, 72, 95].

**1.7. Методи корекції післяопераційної когнітивної дисфункції**

Корекція когнітивних функцій у післянаркозному періоді є завершальною ланкою в загальній терапії ПОКД після заходів щодо її профілактики в перед - і інтраопераційному періоді. Для запобігання та лікування ушкоджень ЦНС недостатньо впливати тільки на нейрони, оскільки для збереження функції мозкової тканини необхідний захист усіх клітин, включаючи глію та ендотелій судин. Такий комплексний вплив стали відображати поняттям церебропротекція – більш широким, ніж нейропротекція [96-98].

Церебропротекція проходить у 3 стадії: первинна, або власне церебропротекція, вторинна церебропротекція, або цереброресусцитація і цереброреконвалесценція. Церебропротекція – підтримання метаболізму мозкової тканини на рівні, що забезпечує її життєздатність і цілісність на тлі пошкоджуючих впливів з метою запобігання неврологічного дефіциту та збереження когнітивних функцій. Цереброресусцитація – якомога більш повне відновлення всіх мозкових структур, які постраждали під час дії пошкоджуючих факторів, з метою ліквідації або обмеження неврологічного дефіциту та відновлення когнітивних функцій. Цереброреконвалесценція – довготривале усунення неврологічного дефіциту й когнітивних дисфункцій з використанням медикаментозних, фізіотерапевтичних, психофізіологічних методів стимуляції вищих мозкових функцій з метою повного відновлення неврологічної та когнітивної складової якості життя хворого [29, 30, 99].

Під час проведення всіх стадій церебропротекції при когнітивній дисфункції будь-якого генезу широко використовуються ноотропні препарати, а останнім часом як досить перспективний щодо корекції когнітивних дисфункцій розглядається комбінований препарат цитофлавін (далі в дисертації буде використаний термін вітамінно-антиоксидантний комплекс – ВАК) [100]. Що ж стосується когнітивної дисфункції післяопераційного періоду, то кількість досліджень її корекції за допомогою церебропротективних препаратів невелика [101-103].

Ефект ноотропів обумовлений їх здатністю покращувати пам'ять, сприйняття, мислення, орієнтацію, повсякденну активність, тобто ті функції, які найбільшою мірою страждають внаслідок вікових змін, а також стресорних і травматичних впливів [30, 104].

Усі ноотропні препарати ділять на дві великі групи [105]:

* ноотропи прямої дії з домінуючим мнестичним ефектом;
* ноотропи змішаного типу з широким спектром церебропроетктивної дії.

Церебропротективний ефект ноотропів забезпечується такими механізмами [30]:

* зниження шкідливої дії гіпоксії шляхом зменшення енергоспоживання нейронів;
* активація пластичних процесів у ЦНС за рахунок посилення синтезу РНК і білків;
* стимуляція окислювально-відновлювальних процесів і посилення утилізації глюкози;
* зменшення інтенсивності вільно-радикального перекисного окислення ліпідів;
* стимуляція системи нейротрансмітерів і нейромодуляторів;
* гальмування вивільнення збуджуючих медіаторів (глутамат, аспартат), що володіють і ексайтотоксичною дією.

Найбільш поширеним і вивченим ноотропом є циклічне похідне центрального гальмівного медіатора γ-аміномасляної кислоти ‑ пірацетам [107]. Швидко наступаючий метаболічний ефект пірацетаму пов'язаний з інтенсифікацією енергетичних процесів за рахунок прискорення окисно-відновних процесів, тривалий ефект обумовлений підвищенням чутливості рецепторів до нейротрансмітерів [63]. Зараз створено багато комбінованих з ноотропами препаратів (ороцетам – комбінація з оротовою кислотою, фезам – комбінація з цинаризином, олатропіл – комбінація з аміналоном і багато інших), що підсилюють його позитивні властивості. Подібним комбінованим ноотропним препаратом є і тіоцетам [107-109].

Тіоцетам складається з ноотропу пірацетаму (200 мг) та антиоксиданта тіотріазоліну (50 мг)(НА). Пірацетам, будучи стимулятором інтелектуальної діяльності і володіючи властивостями антидепресанту, покращує сприйняття, особливо зорове, здатність концентрувати увагу, стимулює мовленнєву функцію [109-111]. Тіотріазолін володіє кардіопротекторними, антиаритмічними, гепатопротекторні, церебропротекторними, антиоксидантні, протиішемичними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями [112, 113]. Кардіопротекторні властивості тіотріазоліну обумовлені його здатністю знижувати пригнічення окисних процесів у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ і стабілізувати метаболізм кардіоміоцитів. Антиоксидантні властивості препарату пов'язані з активуванням ним антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази та каталази, антиперекисних ферментів – супероксиддисмутази, а також він сприяє більш економній витраті ендогенного антиоксиданту – токоферолу. Тіотріазолін зменшує явища набряку в змінених тканинах і покращує процеси мікроциркуляції за рахунок зниження в'язкості крові, завдяки чому він має протизапальні властивості. Тіотріазолін – прекрасний гепатопротектор, тому що він швидко усуває з крові і продукти тканин вільнорадикального окислення – головний пошкоджуючий фактор гепатоцитів, усуває диспротеїнемію, підвищує рівень загального білка та альбумінів. Імуномодулююча дія тіотріазоліну виражається в зниженні або нормалізації кількості великих, середніх і малих циркулюючих імунних комплексів [30].

Завдяки тіотріазоліну для тіоцетаму характерний більш широкий спектр ноотропної дії, ніж для пірацетаму окремо, тому що він діє тільки на початкових етапах формування пам'яті, а тіоцетам позитивно впливає на процеси первинної обробки інформації, її фіксацію та консолідацію. Підтримка тіоцетамом вуглеводного метаболізму визначає підвищення рівня макроергів (АТФ, креатинфосфат). Пірацетам у цих умовах переважно впливає на анаеробні шляхи утворення енергії, а тіоцетам – на відновлення аеробних шляхів продукції енергії. Тіоцетам, не впливає на зниження рівня білка в цитоплазмі і мітохондріях ішемізованих нейронів, істотно гальмує наростання кількості вільних амінокислот і їх нейродеструктивну дію. Крім того, тіоцетам ® виявляє антикоагулянтну та фібринолітичну активність, посилює дестабілізацію фібрину [107, 108, 114].

У цілому тіоцетам можна охарактеризувати як препарат з ноотропною, нейропротекторною, протиішемічною, антиоксидантною, антиапоптичною і мембраностаблізуючою дією. Застосування тіоцетаму дозволяє не тільки зберегти початковий стан когнітивних функцій у хворих похилого віку, але й суттєво його покращити [30].

Іншим комбінованим препаратом є вітамінно-антиоксидантний комплекс (ВАК). Цей препарат є досить перспективним щодо раннього відновлення когнітивних функцій після хірургічних втручань [115]. До його складу входять 2 метаболіти (рибоксин 200 мг і бурштинова кислота 1000 мг) і 2 коферменти (рибофлавіну мононуклеотид 20 мг – вітамін B2 та нікотинамід 100 мг – вітамін PP). Така комбінація діючих речовин збільшує продукцію енергії в клітинах усіх типів, що забезпечує антигіпоксичний, антиоксидантний і нейротропний ефекти [116-118]. Рибофлавін і нікотинамід підсилюють фармакологічну активність бурштинової кислоти, яка, будучи універсальним внутрішньоклітинним метаболітом, виконує в циклі трикарбонових кислот Кребса каталітичну функцію, знижує концентрацію лактату, пірувату і цитрату, які накопичуються вже на ранніх стадіях гіпоксії, підвищує обертання циклу, збільшує кількість енергії, необхідної для синтезу АТФ і білків. За рахунок покращення транспорту медіаторних амінокислот і збільшення концентрації ГАМК у мозковій тканині бурштинова кислота забезпечує антигіпоксичний ефект. Вона також дезактивує пероксидази в мітохондріях, посилює активність НАД-залежних ферментів [119-121].

Нейропротективні властивості нікотинаміду визначаються його функцією переносу водню і забезпечення окислювально-відновлювальних процесів, що також призводить до антигіпоксичних та антиоксидантних ефектів [119]. Рибоксин, похідне пурину, відіграє роль попередника АТФ, прискорює анаеробний гліколіз і одночасно служить агоністом рецепторів пуринергічних систем [122, 123]. Шляхом фосфорилювання рибофлавіну утворюється рибофлавін-мононуклеотид, що входить до складу ферментів, що регулюють окислювально-відновлювальні процеси і беруть участь у білковому та жировому обміні [117, 119, 120]. Отже, усі компоненти ВАК є природними метаболітами організму, беруть участь в окислювально-відновлювальних реакціях, стримуючими перекисне окислення ліпідів і активують системи антиоксидантного захисту, що призводить до нормалізації обмінних процесів в організмі, тобто компоненти ВАК коергічні, оскільки мають односпрямовану дію через різні рецепторні системи-ферментні та медіаторні [117].

Антигіпоксична та мембранопротекторна дії ВАК, як і стимуляція ним енергопродукції, розвиваються досить швидко, іноді в першу добу після призначення препарату, причому у хворих різного профілю, зокрема і в ургентних геронтологічних хірургічних пацієнтів. Стимуляція анаеробного гліколізу рибоксином і прискорення кругообігу циклу Кребса сукцинатом впливають на весь ланцюжок реакцій проміжного обміну і забезпечують утворення енергії. Два попередника дегідрогенази служать необхідним доповненням у здійсненні реакцій проміжного обміну речовин [117].

Важливу роль у механізмі дії ВАК відіграють аденозинергічні системи. Ці системи забезпечують нейроцитопротекцію, антиконвульсивну дію, регулюють сон, збудження, тривожність, локомоцію, пам'ять, імунологічний статус головного мозку та апоптоз у ньому [124-126].

Рибоксин є тотальним агоністом аденозинових рецепторів, однак його ефекти, в тому числі за дією на цитокінергічні системи, виражені помірно із-за вкрай низького афінитету до рецепторів. Однак на тлі дії інших препаратів аденозинергічні ефекти рибоксину можуть дозозалежно посилюватися. Афінитет рибоксину до аденозинергічних рецепторів можна підвищити двома способами: підвищенням дози і підвищенням концентрації глюкози в розчині, у який він уводиться. Глюкоза також слугує матеріальним субстратом, що забезпечує оптимальні умови для фармакологічної дії ВАК, при відсутності екзогенно введеної глюкози виникає ймовірність розвитку гіпоглікемії [117, 126].

Вплив рибоксину на рецептори типу А1 обмежує ексайтотоксичну дію на ЦНС, пригнічує адгезивно-запальні реакції і проліферативні процеси, знижує інтенсивність апоптозу за рахунок вивільнення фактора росту нервових клітин (NGF), що забезпечує виживання нейронів в умовах гіпоксії. На системному рівні це призводить до покращення пам'яті [127, 128].

Стимуляція рецепторів типу А-2А призводить до протизапального та аналгетичного ефекту [127-129]. Рецептори аденозинергічних систем знижують клітинну запальну відповідь лейкоцитів і гліальних клітин, обмежуючи активність запальних цитокінів (інтерлейкінів, TNF-α) [124, 128, 129].

Вплив на рецептори типу А-2B також викликає протизапальний ефект, переважно в судинах легенів та інших органів. У результаті знижується концентрація адгезивних молекул і активність рецепторів TNF-α, що попереджає пошкодження ендотелію судин. Рецептор А-2B бере участь у транскрипції білка NF-IL6, підвищує виживання нейронів при гіпоксії та ексайтотоксичності [124, 128, 129]. Рецептори типу А3 підсилюють апоптоз у гліальних клітинах, зберігаючи енергію для переживання живих нейронів зони пенумбри [130, 131].

Позитивний ефект ВАК зафіксований після операцій на щитоподібній залозі та в онкологічних хворих [122, 123, 129]. У ранньому післянаркозному періоді він забезпечує гемодинамічну стабільність, прискорює відновлення свідомості, дихання, м'язового тонусу, що дозволяє проводити екстубацію трахеї в більш короткі терміни. При цьому відновлення свідомості випереджає відновлення дихання і м'язового тонусу. ВАК знижує частоту виникнення дрижання і м'язового тремтіння, що є важливим у профілактиці підвищення споживання кисню. При цьому ВАК не чинить значного впливу на рівень глікемії в ранній післяопераційний період [132].

**1.8. Висновок**

Таким чином, аналіз літератури з питань ПОКД дозволяє зробити такі висновки.

Когнітивні функції кори головного мозку, до яких відносяться гнозис (сприйняття інформації), пам'ять (запам'ятовування і зберігання інформації), праксис (обмін інформацією, побудова та здійснення програми дій) і інтелект (мова, навички цілеспрямованої рухової активності, здатність порівнювати інформацію, знаходити спільне і відмінне, виносити судження і умовиводи) роблять людину особистістю. Ці функції часто потрапляють під вплив ушкоджуючих факторів, серед яких одним з найважливіших є старіння, а також різні захворювання (як екстра-, так і інтракраніальні), зокрема, хірургічні, операційна травма та загальна анестезія. З усіх неврологічних розладів когнітивні найпоширеніші.

Кількість людей літнього та похилого віку постійно збільшується, що збільшує і кількість геронтологічних пацієнтів з когнітивною дисфункцією, зокрема, із хірургічною патологією. Саме тому оцінка когнітивних функцій у хворих похилого віку, особливо у випадках, коли вони піддаються оперативному втручанню, надзвичайно важлива, оскільки передопераційний стрес посилює вже наявні вихідні когнітивні порушення. Оперативне втручання, проведене під загальною анестезією, – серйозний фактор ризику щодо післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД), особливо в геронтологічних пацієнтів. Вихідний рівень стану когнітивних функцій часто не досягається в літніх пацієнтів навіть на сьому добу після втручання. Серед осіб старше 60 років пролонгована ПОКД розвивалася в 2 рази частіше, ніж в інших вікових групах. Ризик розвитку ПОКД прямо пропорційний тривалості анестезії. Більшість дослідників схильна вважати, що основою патогенезу ПОКД є порушення енергетичного балансу мозку та аномалії нейромедіаторної передачі. Крім того, має значення залишкова дія препаратів, що використовуються для загальної анестезії та недостатність рівня антиноцицептивного захисту мозкових структур під час операції і після неї. У цілому, на жаль, питання етіології, патогенезу, діагностики, профілактики та лікування ПОКД ще далекі від вирішення.

Профілактика та лікування ПОКД ґрунтуються на відомих на сьогоднішній момент патогенетичних ланках цієї патології і мають три стадії: церебропротекція, цереброресусцитація і цереброреконвалесценція. Церебропротекція під час загальної анестезії передбачає підтримання адекватного постачання мозку киснем і використання загальних анестетиків з когнітивзберігаючими властивостями, якими відрізняються диприван і севофлюран. Цереброресусцитація повинна починатися вже незадовго до закінчення анестезії і поступово переходити в цереброреконвалесценцію.

Основна роль на другій і третій стадіях відводиться ноотропним препаратам і різним комбінаціям метаболітів і коферментів.

Ноотропи покращують пам'ять, сприйняття, мислення, орієнтацію, повсякденну активність, тобто ті функції, які найбільшою мірою страждають внаслідок вікових змін, а також стресорних і травматичних впливів. Останнім часом створено багато комбінованих з ноотропами препаратів, одним з яких є тіоцетам – комбінація ноотропа пірацетаму та антиоксиданта тіотріазоліну. Тіоцетам, крім ноотропного, надає церебропротективну, протиішемічну, антиоксидантну, антиапоптотичну і мембранстаблізуючу дію. З результатів багатьох досліджень можна зробити висновок, що тіоцетам ® дозволяє не тільки зберегти початковий стан когнітивних функцій у хворих похилого віку, але й суттєво його покращити.

Покращення когнітивних функцій може бути досягнуто і при використанні метаболотропних препаратів, до складу яких входять метаболіти та коферменти. На даний час розглядається як перспективна комбінація двох метаболітів – рибоксину та бурштинової кислоти – з двома коферментами – рибофлавіну мононуклеотидом та нікотинамідом. Ця комбінація здійснена в препараті ВАК. Бурштинова кислота, будучи універсальним внутрішньоклітинним метаболітом, через різні механізми забезпечує антигіпоксичний та антиоксидантний ефекти. Такі ж ефекти, але через інші механізми, досягаються завдяки нікотинаміду. Ефекти рибоксину в чому визначаються його пуриноміметичні властивості. Рибофлавін-мононуклеотид входить до складу ферментів, що регулюють окислювально-відновлювальні процеси. Таким чином, компоненти ВАК коергічні, оскільки мають односпрямовану дію через різні ферментні та медіаторні рецепторні системи.

У зв'язку з постійним зростанням кількості геронтолічних пацієнтів з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини та з урахуванням, за літературними даними, недостатньої вивченості методів профілактики і лікування ПОКД у даної категорії хворих було поставлено мету і завдання даного дослідження.

**РОЗДІЛ 2**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**ТА ЗАХОДІВ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ**

**2.1 Клінічна характеристика хворих**

Дослідження проведено на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії для хворих хірургічного профілю комунального закладу «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова (2012–2014 рр.).

Для досягнення мети обстежено 96 пацієнтів літнього та похилого віку (73,3±7,9 року) з хірургічною патологією органів черевної порожнини, які зазнали невідкладного оперативного втручання під загальною анестезією на основі тіопенталу-натрію із штучною вентиляцією легень (ШВЛ), середня тривалість якого становила 113,4±71,6 хв.

Відбір хворих проводився на основі критеріїв включення і виключення.

Критеріями включення були:

– вік не менше 60 років;

– відсутність обтяженого неврологічного та психосоматичного анамнезу;

– **II-III** клас за класифікацією ASA;

– вид знеболювання – загальна багатокомпонентна анестезія із ШВЛ на основі тіопентал-натрію з тотальною міоплегією;

Критеріями виключення були:

– повторна операція (двічі пацієнтів у дослідження не включали);

– захворювання ЦНС (зокрема інфекційні, дегенеративні, метаболічні, онкологічні та ін., а також черепно-мозкові травми, епілепсія, психози);

– прийом транквілізаторів, антидепресантів, ноотропів;

– медикаментозна, наркотична та алкогольна залежність;

– розвиток збудження ЦНС у післяопераційному періоді.

Вибір основного загального анестетика обумовлений тим, що він не має когнітив-зберігаючих властивостей, що дозволяє в більш високому ступені виявляти когнітив-відновлюючі властивості схем лікування в післяопераційному періоді.

Залежно від протоколу післяопераційної терапії хворі розділені на 3 групи, співставні за віком, статтю, антропометричними даними, обсягу і тривалості оперативного втручання (таблиця 2.1):

*Таблиця 2.1*

**Клінічна характеристика обстежених пацієнтів**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Група |
| 1 | 2 | 3 |
| Кількість хворих | 26 | 34 | 36 |
| Чоловіки | 9 | 14 | 13 |
| Жінки | 17 | 20 | 23 |
| Вік, роки (M±σ) | 74,4±8,1 | 74,0±7,6 | 72,0±7,4 |
| Зріст, см (М±σ) | 170±10 | 170±10 | 170±10 |
| Маса тіла, кг (М±σ) | 76,6±2,9 | 78,6±4,9 | 78,1±5,9 |
| Тривалість операції, хв. (М±σ) | 107,4±77,2 | 103,1±56,9 | 129,0±82,2 |

1-ша група (n=26) – хворі, яким проводилася стандартна інтенсивна післяопераційна терапія: інфузійна, антибактеріальна, дезагрегантна, антикоагулянтна терапія, знеболювання; середній вік 74,4±8,1 року, 9 чоловіків, 17 жінок;

2-га група (n=34) – хворі, яким до стандартної схеми інтенсивної післяопераційної терапії було додано НА за такою схемою (деклараційний патент №23959/2004): доза насичення 25 мл відразу після переведення з операційної до відділення інтенсивної терапії, підтримуюча доза 25 мл інфузійно протягом 7 днів, потім по 2 таблетки протягом 30 днів; середній вік 74,0±7,6 року, 14 чоловіків, 20 жінок;

3-тя група (n=36) – пацієнти, яким до стандартної схеми інтенсивної терапії у післяопераційному періоді було додано ВАК за такою схемою (патент № 89336 від 10.04.2014 р.): по 10 мл у 200 мл 5% розчину глюкози 2 рази на добу протягом 7 діб, починаючи за 30 хв. до кінця анестезії, потім по 2 таблетки протягом 30 діб; середній вік 72,0±7,4 року, 13 чоловіків, 23 жінки.

За характером основної та супутньої патології хворі розподілилися таким чином (таблиці 2.2 та 2.3):

*Таблиця 2.2*

**Розподіл пацієнтів за основним діагнозом**

|  |  |
| --- | --- |
| Діагноз | Група |
| 1 | 2 | 3 |
| Абс. к-сть | % | Абс. к-сть | % | Абс. к-сть | % |
| Защемлення грижічеревної порожнини | 5 | 19,2 | 6 | 17,6 | 4 | 11,1 |
| Гостра кишкова непрохідність | 14 | 53,8 | 19 | 54,9 | 19 | 52,8 |
| Гострий апендицит | 3 | 11,5 | 2 | 5,9 | 4 | 11,1 |
| Виразка шлунка та 12-палої кишки,ускладнена перфорацією | 4 | 15,3 | 7 | 20,6 | 9 | 25 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 |

Примітка. Абс. к-сть – абсолютна кількість.

*Таблиця 2.3*

**Розподіл пацієнтів за супутнім діагнозом**

|  |  |
| --- | --- |
| Діагноз | Група |
| 1 | 2 | 3 |
| Абс. к-сть | % | Абс. к-сть | % | Абс. к-сть | % |
| Гіпертонічна хвороба 1-2 ст. | 2 | 7,7 | 3 | 8,8 | 4 | 11,2 |
| Гіпертонічна хвороба 3 ст. | 10 | 38,5 | 20 | 58,8 | 18 | 50 |
| ІХС, кардіосклероз | 10 | 38,5 | 20 | 58,8 | 19 | 52,8 |
| СН-1 | 2 | 7,7 | 4 | 11,8 | 4 | 11,1 |
| СН-2А | 1 | 3,8 | 2 | 5,9 | 1 | 2,8 |
| ХОЗЛ | 2 | 7,7 | 0 | 1 | 2,8 |

При надходженні до хірургічного відділення всім хворим проводилося клініко-лабораторне обстеження, що включало: огляд хірурга, клінічні аналізи крові та сечі, стандартні біохімічні показники.

Анестезіологічні заходи проводили з використанням багатокомпонентної внутрішньовенної анестезії з ШВЛ через ендотрахеальну трубку. Премедикація включала в себе атропін 7,1±1,3 мкг/кг, фентаніл 1,2±0,2 мкг/кг, димедрол 0,24±0,04 мкг/кг і діазепам 0,10±0,03 мг/кг. Уведення в наркоз здійснювалося за допомогою тіопентал-натрію в дозі 3,5±1,1 мг/кг. Перед інтубацією трахеї забезпечували тотальну міоплегію сукцинілхоліном у дозі 2,6±0,9 мг/кг. Анестезія підтримувалася тіопентал-натрієм у дозі 9,8±3,5 мг/кг/годину і фракційним уведенням фентанілу в загальній дозі 14,0±5,5 мкг/кг/год. Міоплегія під час операції підтримувалася внутрішньовенним уведенням піпекуронію броміду в дозі 0,05±0,01 мг/кг.

Після операції хворі надходили до відділення інтенсивної терапії. Дослідження проводилося на 6 етапах: до оперативного втручання та в 1-у, 2 -у, 5 - у, 12-у і 30-у добу після нього. На цих етапах фіксувалися рівні білірубіну, глюкози та оцінювався стан когнітивних функцій за допомогою тестів MMSE, БТЛД, ТМГ, Т5С і ПШ. Крім абсолютних результатів нейропсихологічних тестів фіксували їх ставлення до вихідного рівня (MMSE/n0, БТЛД/n0, ТМГ/n0, Т5С/n0 і ПШ/n0). Досліджувалися зв'язки зазначених показників із тривалістю операції, глікемією, що відображує ступінь напруженості стресових реакцій, і віком пацієнтів.

**2.2 Методи дослідження**

**2.2.1 Методи визначення основних функціональних показників гемодинаміки**

Артеріальний тиск визначався за допомогою «Мембранного вимірника артеріального тиску загального користування модернізованого» ІАДМ-ОПММ № 80897, частота серцевих скорочень – за допомогою секундоміра, центральний венозний тиск – прямим методом Вальдмана (1947), запис електрокардіограми (ЕКГ) здійснювався за допомогою багатоканального електрокардіографа ЕК 133-0,3 М № 152412, вимірювання параметрів центральної гемодинаміки – за допомогою інтегральної тетраполярної реографії за Естріним на реографі Р4-02 № 05562, основні функціональні показники серця – за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) серця на апараті ULTIMA PA.

Для запису реограми 4 пари стрічкових електродів після обробки шкіри ЕКГ-гелем накладали на дистальні відділи верхніх та нижніх кінцівок. Вимірювальні електроди знаходились проксимальніше струмових. Записували калібрувальний сигнал стандартного електричного опору 0,1 Ом. Після переводу реографа із режиму калібрування в режим роботи записували інтегральну реограму тіла та фіксували показник інтегрального імпедансу. Після запису реограми прибор повертали до режиму калібрування. На основі даних реограми та показника зросту пацієнта в см розраховували величину ударного об’єму серця за формулою Тищенка [133, 134]:

 УОС = 0,275(0,247) ×L2 ×AA ×C / AK ×R ×D, (2.1)

де УОС – ударний об’єм серця;

0,275 – коефіцієнт для чоловіків;

0,247 – коефіцієнт для жінок;

L – величина зросту пацієнта в см;

АА – максимальна висота реографічної хвилі (амплітуда анакроти);

АК – амплітуда калібрувального сигналу в 0,1 Ом;

С – тривалість серцевого циклу;

D – тривалість хвилі реограми, що низходить (тривалість катакроти);

R – інтегральний імпеданс тіла пацієнта;

Частоту скорочень серця визначали за даними ЕКГ. Частоту гемодинамічно ефективних скорочень серця (частоту пульсу) визначають за кількістю комплексів реограми. Інші показники розраховували відповідно величини ударного об’єму серця, частоти гемодинамічно ефективних скорочень серця та середнього АТ.

Розраховували хвилинний об’єм кровообігу (ХОК):

 ХОК = УОС× частота циклів реограми за хвилину (2.2)

Розраховували ударний індекс (УІ):

 УІ = УОС / S, (2.3)

де S – площа поверхні тіла пацієнта, що знайдена за даними маси його тіла та величини зросту в м2.

Розраховували серцевий індекс (СІ):

 СІ = ХОК / S (2.4)

За методом Короткова вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск. Розраховують середній артеріальний тиск (САТ):

 САТ = діастолічний АТ + ⅓ (систолічний АТ – діастолічний АТ) (2.5)

Розраховували загальний периферичний судинний опір (ЗПСО):

 ЗПСО =САТ / ХОК (2.6)

**2.2.2 Оцінка функції системи зовнішнього дихання**

Стан функцій легенів оцінювали за вимірами та моніторуванням частоти дихання, фотоденситометричним визначенням насичення капілярної крові киснем за допомогою пульсоксиметрів, результатами ретельної аускультації легенів, яку проводили не менше 4 разів на добу, а також за станом кольору слизових оболонок та шкіряних покровів. При знаходженні хворих у відділенні інтенсивної терапії їм як мінімум один раз виконувалося рентгенографічне дослідження органів грудної клітини. У випадках незадовільного результату рентгенографічне дослідження повторювали. Для спірометричної оцінки спроможності дихання під час відлучення від респіраторів використовували вентилометр, який поєднували з інтубаційною ендотрахеальною трубкою [135].

**2.2.3 Оцінка функції шлунково-кишкового тракту**

Для цього стежили за функціонуванням назо-гастрального зонду. Оцінювали темп та кількість втрат рідини із шлунка в період існування післяопераційного парезу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Оцінювали якість патологічних втрат через визначення консистенції та кольору рідини, наявність крові, гематину, ознаки закидання жовчі, вмісту кишок. Проводили огляд живота з визначенням наявності його здуття, присутності симптомів роздратування очеревини. За допомогою катетера Фолея, який вводився до сечового міхура, за принципом «судин, що сполучаються» непрямим методом вимірювали внутрішньочеревний тиск. Для цього через катетер до міхура заливали стерильний фізіологічний розчин. Використовували штатив для виміру центрального венозного тиску. Проводили аускультацію кишківника з оцінюванням спроможності перистальтики. Слідкували за відходженням в хворих газів та стільцем [136].

**2.2.4 Оцінка функції печінки**

Проводили пальпацію печінки. Оцінювали концентрацію в плазмі крові загального білірубіну та його фракцій за Jendrassek, активність амінотрансфераз в плазмі крові за Reitman-Frankel, визначали концентрацію загального протеїну біуретовим методом, концентрацію альбуміну в плазмі крові за допомогою індикатора бромкрезолу пурпурового, оцінювали стан протромбінового індексу за Quik [137].

**2.2.5 Оцінка функції нирок**

Концентрацію сечовини в плазмі крові визначали диацетилмонооксимним методом, концентрацію креатиніну в сироватці крові за Popper, Концентрацію іонів калію та натрію у плазмі крові вивчали за допомогою полум’яної фотометрії. Про стан сечовидільної системи судили за показниками щогодинного діурезу, даними клінічного дослідження сечі та концентрації у неї електролітів, що визначали також на полум’яному фотометрі. У відповідності до шкали RIFLE перший ступень (Risk) тяжкості ниркового ушкодження визначали за наявністю підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові на 50% вище від початкової або за наявності зниження темпу діурезу менше 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин. За шкалою AKIN наявність гострої ниркової недостатності визначали: 1) у випадку зростання концентрації креатиніну сироватки крові протягом 48 годин не менше, ніж на 26,4 мкмоль/л; 2) або у випадку зростання концентрації креатиніну на 50% від початкової; 3) або при зниженні темпу діурезу < 0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин [139].

**2.2.6 Оцінка функціонування ендокринної системи**

Найпоширенішою захворюванням ендокринної систем є цукровий діабет. Проте до нашого дослідження не було включено хворих із супутнім цукровим діабетом. Гіперглікемія, що була виявлена в процесі дослідження мала стресовий характер. Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом двічі на добу, і тільки при наявності рівня глікемії, що перевищував 11 ммоль/л, після коригую чого введення інсуліну рівень глікемії контролювали ще 1-2 рази додатково [137].

**2.2.7 Методи дослідження системи гемостазу**

Кров для дослідження відбирали із загальної проби кожного хворого і додавали її в силіконові центрифужні пробірки з розчином 3,8% цитрату натрію у співвідношенні 9: 1.

Для вивчення тромбоцитарної ланки системи гемостазу:

- кількість тромбоцитів підраховували в камері М. К. Горяєва (N180 - 300•109/ л);

- агрегацію тромбоцитів оцінювали експрес-методом А. С. Шитикової, який заснований на реєстрації часу появи видимих оком агрегантів після введення індукторів (аденозиндифосфат (АДФ) (N: 11,8 - 16,2), ристоміцин (N: 12,2 - 15,6 с), універсальний індуктор агрегації (ОІА) (N: 14 - 18 с);

Вивчення коагуляційного гемостазу проводили за допомогою:

- часу рекальцифікації плазми (ЧРП) методом, заснованим на визначенні часу утворення згустку при додаванні до випробуваної плазми розчину кальцію хлориду та суспензії каоліну 5 мг / мл (N: 94,6 - 103,4 сек.):

- часу згортання (ЧЗ) нестабілізованої крові (Lee R. I., White P. D., 1913) (N 5 - 10 хв.);

- активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) (Caen I. et al., 1968) (N 35 - 45 c) [137].

**2.2.8. Нейропсихологічні тести.**

Для оцінки стану когнітивних функцій було використано такі тести: шкала MMSE, БТЛД, Т5С, ТМГ і проба Шульте, дані тести не потребують залучення до роботи нейропсихолога і перевага даних тестів у наявності кількісної оцінки результатів, що дозволяє оцінити тяжкість порушення і простежити їх динаміку на тлі проведеної інтенсивної терапії (Захаров В. В., Москва, 2005 р.).

***Шкала MMSE.***

 Дана шкала має набір з 30 завдань, які оцінюють орієнтування в часі та просторі, повторення слів, рахунок, слухо-мовну пам'ять, називання предметів за показом, повторення фрази, розуміння команди, читання, лист і малюнок.

Для перевірки орієнтованості в часі просили назвати число, місяць, рік, день тижня і пору року. За кожну правильну відповідь давали 1 бал ( усього максимум 5).

Для перевірки орієнтованості в просторі просили назвати країну, область, місто, клініку, кімнату. За кожну правильну відповідь давали 1 бал (усього максимум 5).

Для оцінки сприйняття пацієнта просили запам'ятати 3 слова. Правильне повторення кожного слова оцінювалося в 1 бал (усього максимум 3). Після цього пацієнта просили повторити слова ще раз, при затрудненні слова повторювали, але не більше 5 разів (це необхідно для наступного тесту).

Далі досліджувалася здатність до концентрації уваги. Для цього досліджуваного просили від 100 відняти 7 кілька разів. Оцінювалося 5 віднімань (до результату «65»). За кожне правильне віднімання нараховували 1 бал (усього максимум 5).

Після цього перевірялася пам'ять. Хворого просили згадати слова, що пропонувалися при перевірці сприйняття. Кожне правильно назване слово оцінювалося в 1 бал (усього максимум 3).

Наступними оцінювалися мовленнєві здібності.Спочатку пацієнтові показували 2 предмета (наприклад, олівець і годинник) і просили їх назвати. Кожна правильна відповідь оцінюється в 1 бал (усього максимум 2). Потім хворого просили повторити фразу: «Жодних але». Фраза вимовляється тільки один раз. Правильне повторення оцінювалося в 1 бал.

Далі слідувала 3-етапна команда. Усно давалася команда, яка передбачає послідовне здійснення трьох дій. «Візьміть аркуш паперу правою рукою, складіть його вдвічі і покладіть на стіл». Кожна правильно виконана дія оцінювалася в 1 бал (усього максимум 3).

Після цього перевірялося читання. Хворому давався аркуш паперу, на якому великими літерами написано: «ЗАКРИЙТЕ ОЧІ». Давалася така інструкція: «Прочитайте вголос і зробіть те, що тут написано». Хворий отримував 1 бал, якщо після правильного прочитання вголос він дійсно закривав очі. Далі оцінювався лист. Пацієнта просили придумати і написати якусь пропозицію. Пацієнт отримував 1 бал у тому випадку, якщо придумана ним пропозиція є осмисленою і правильною в граматичному відношенні.

І останнім перевірялося вміння перемальовувати фігури з дотриманням логіки малюнка. Хворому давався зразок (два пересічних п'ятикутника з рівними кутами, рис. 2.1), який він повинен перемалювати на нелінійованому папері. У тому випадку, якщо пацієнт перемальовував обидві фігури, кожна з яких містить 5 кутів, лінії п'ятикутників з'єднані і фігури дійсно перетинаються, пацієнт отримував 1 бал. Якщо хоча б одну з умов не дотримано (хоча б в одній фігурі менше або більше 5 кутів, кутові лінії не з'єднуються, фігури не перетинаються) бал не нараховувався.

Максимальний результат за шкалою MMSE 30 балів.

 

*Б*

*А*

Рис. 2.1. *А*. Приклад рисунка зі шкали MMSE. *Б*. Приклади неправильних рисунків.

***Батарея тестів на лобну дисфункцію (БТЛД).***

Цей тест передбачає дослідження таких здібностей.

*Концептуалізація.* Пацієнта запитують: «Що спільного між яблуком і грушею?» Правильною вважають відповідь, яка містить категоріальне узагальнення («Це фрукти»). Якщо хворий не може або дає іншу відповідь, йому підказують правильну. Потім запитують: «Що спільного між пальто і курткою?» або «Що спільного між столом і стільцем?». Кожне категоріальне узагальнення оцінюється в 1 бал. Максимальний бал у даній пробі – 3.

*Швидкість мовлення.* Пацієнта просять закрити очі і протягом хвилини називати слова на букву «з». При цьому власні імена не зараховуються. Результат: більше 9 слів за хвилину – 3 бали, від 7 до 9 – 2 бали, від 4 до 6 – 1 бал, 3 і менше – 0 балів.

***Динамічний праксис****.*

Хворому пропонується повторити за лікарем однією рукою серію з трьох рухів: кулак (ставиться горизонтально, паралельно поверхні столу) – ребро (кисть ставиться вертикально на медіальний край) – долоні (кисть ставиться горизонтально, долонею вниз). При першому пред'явленні трьох описаних вище серій тільки хворий спостерігає за лікарем, при другому пред'явленні трьох серій – повторює рухи лікаря, нарешті, наступні два рази по три серії робить самостійно. При самостійному виконанні підказки хворому неприпустимі. Результат: правильне виконання дев'яти серій рухів – 3 бали, шести серій – 2 бали, трьох серій (разом з лікарем) – 1 бал.

*Проста реакція вибору.* Дається інструкція: «Зараз я перевірю Вашу увагу. Ми будемо вистукувати ритм. Якщо я вдарю один раз, Ви повинні вдарити два рази поспіль. Якщо я вдарю два рази поспіль, Ви повинні вдарити тільки один раз». Вистукується такий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оцінка результату: правильне виконання – 3 бали, не більше 2 помилок – 2 бали, не більше 2 помилок – 1 бал, повне копіювання ритму лікаря – 0 балів.

*Ускладнена реакція вибору.* Дається інструкція: «Тепер якщо я вдарю один раз, то Ви нічого не повинні робити. Якщо я вдарю два рази поспіль, Ви повинні вдарити тільки один раз». Вистукується ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оцінка результату аналогічна попередній пробі.

*Дослідження хапальних рефлексів.* Хворий сидить, його просять покласти руки на коліна долонями догори і перевіряють хапальний рефлекс. Відсутність хапального рефлексу оцінюється в 3 бали. Якщо хворий запитує, чи має він схопити, ставиться оцінка 2. Якщо хворий хапає, йому дається інструкція не робити цього і хапальний рефлекс перевіряється повторно. Якщо при повторному дослідженні рефлекс відсутній, ставиться 1, в іншому випадку – 0 балів.

Результат БТЛД від 16 до 18 балів відповідає нормальним когнітивним функціям або легким когнітивним порушенням; 12-15 балів свідчить про помірну лобну дисфункцію й відсутність деменції, а 11 балів і нижче характерні для деменції лобного типу.

***Тест малювання годинника****.*

Пацієнта просять самостійно намалювати круглий циферблат годинника із цифрами і стрілками, які б вказували заданий лікарем час (рис. 2.2). При цьому, бажано використовувати чистий білий папір, без ліній і клітин.



*А*

*Б*

Рис. 2.2. *А*. Правильне виконання тесту малювання годинника, заданий час – 13.45. *Б*. Неправильне виконання тесту, заданий час – 14.45.

Кількісна оцінка ТМГ така:

10 балів – норма, намальоване коло, цифри в правильних місцях, стрілки показують заданий час.

9 балів – незначні неточності розташування стрілок.

8 балів – більш помітні помилки в розташуванні стрілок: одна зі стрілок відхиляється від потрібного часу більше , ніж на одну годину.

7 балів – обидві стрілки показують неправильний час.

6 балів – стрілки не виконують свою функцію (наприклад, потрібний час обведено колом, або написано пацієнтом у числовому вигляді).

5 балів – неправильне розташування чисел на циферблаті: вони йдуть у зворотному порядку (проти годинникової стрілки) або відстань між числами неоднакова.

4 бали – втрачена цілісність годин, частина чисел відсутня або розташована поза кола.

3 бали – числа і циферблат більше не пов'язані один з одним.

2 бали – діяльність хворого показує, що він намагається виконати інструкцію, але безуспішно.

1 бал – хворий не робить спроб виконати інструкцію.

8 балів і нижче свідчать про наявність у хворого клінічно значущих когнітивних порушень.

***Тест 5 слів.***

Цей тест складається з 4 пунктів.

*1. Подання матеріалу.*

Пацієнту дається список з 5 слів, написаних у стовпчик (кінотеатр–лимонад–коник–блюдце–вантажівка) і така інструкція: «Будь ласка, прочитайте вголос ці слова і намагайтеся запам'ятати їх; пізніше я попрошу Вас назвати їх». Після прочитання, не забираючи списку, пацієнта просять: «Знайдіть у цьому списку назви напою, посуду, транспортного засобу, будівлі, комахи».

*2. Безпосереднє відтворення.*

Потім список слів забирають і просять: «Пригадайте, будь ласка, слова, які Ви щойно читали». Якщо пацієнт не може пригадати якесь слово (і тільки в цьому випадку), дається підказка: «А який був напій? посуд?» та інші назви відповідних семантичних категорій.

За кожне правильно відтворене слово (з підказкою або без неї) дається 1 бал (максимально – 5 балів). Сумарна оцінка за безпосереднє відтворення дорівнює 5 балам, що свідчить про адекватність при заучуванні слів. Після цього можна переходити до власне тестування пам'яті, тобто до дослідження відстроченого відтворення. Останнім повинно передувати інтерферируюче завдання (описано далі).

Якщо пацієнт згадав менше 5 слів, йому знову дається список слів і увага пацієнта звертається на пропущені слова (наприклад, таким чином: «З напоїв був лимонад» та ін). Потім забирають список слів і знову просять пацієнта повторити пропущені слова, використовуючи відповідні підказки («Так що ж було з напоїв? ...» та ін).

Мета зазначеної процедури – переконатися в тому, що подані слова засвоєні адекватно.

*3. Інтерферируюче завдання.*

Мета інтерферируючого завдання – відвернути увагу пацієнта на достатній проміжок часу (від 3 до 5 хвилин). У цей час може проводитися ТМГ, інші нейропсихологічні тести, крім тестів на пам'ять.

*4. Відстрочене відтворення.*

Після виконання інтерферируючого завдання, пацієнта просять: «Тепер давайте знову згадаємо ті 5 слів, які ми з Вами вчили». Якщо пацієнт не може згадати яке-небудь слово (і тільки в цьому випадку), дається підказка: «А що було з .... (відповідна категорія)». Як і при дослідженні безпосереднього відтворення, за кожне правильно відтворене слово, з підказкою або без неї, дається один бал, максимально – 5 балів.

Максимальний результат за Т5С 10 балів.

***Проба Шульте.***

У цій пробі досліджується швидкість реакції та здатність концентрувати увагу. Необхідно мати стандартну таблицю Шульте з цифрами від 1 до 25 (рис. 2.3). Таблицю мигцем показують пацієнту і дають таку інструкцію: «Зараз Вам потрібно буде показати мені по порядку всі цифри від 1 до 25. Робіть це якомога швидше, але акуратно, не пропускаючи жодної цифри». Дають пацієнтові таблицю і включають секундомір. У нормі, час виконання ПШ становить 25–30 секунд.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **21** | **12** | **7** | **1** | **20** |
| **6** | **15** | **17** | **3** | **18** |
| **19** | **4** | **8** | **25** | **13** |
| **24** | **2** | **22** | **10** | **5** |
| **9** | **14** | **11** | **23** | **16** |

Рис. 2.3. Таблиця Шульте.

Інтегральна оцінка стану когнітивних функцій.

Для підвищення інформативності використовуваних нами нейропсихологічних тестів ми запропонували інтегральний показник стану когнітивних функцій, що відображає сумарний когнітивний дефіцит (ΣКД). При цьому враховувалися такі міркування. Нейропсихологічне тестування значною мірою має суб'єктивний характер, тому при використанні того чи того нейропсихологічного тесту можливі помилки або неточності. В інтегральному показнику, заснованому на результатах тестів, помилки та неточності, як правило, взаємно послаблюються.

Оскільки вивчення факторів, що впливають на стан когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини перед оперативним втручанням виходить за рамки нашого дослідження, отримані в передопераційному періоді результати ми взяли за вихідні і віднесли їх до максимально можливих у кожному тесті за запропонованими нами співвідношеннями: 

(R – отриманий результат, M – максимально можливий результат).

Оскільки в ПШ більший результат гірший за менший, для неї використовували зворотне співвідношення (). Крім того, у зв'язку з тим, що в ПШ різницю в декілька секунд (до 5) не можна вважати істотною, а час виконання проби може займати від 25 до 65, цей інтервал ми розділили на проміжки по 5 секунд у такий спосіб, що загальна кількість цих проміжків становила 8 (1/5 від загального інтервалу).

Тому з метою уникнення невиправдано великого впливу ПШ на загальний результат, указане вище співвідношення для ПШ ми множили на коефіцієнт 1/5: . Потім усі розраховані співвідношення складали й отримували ΣКД.

Таким чином, максимальна величина запропонованого показника нами для кожного нейропсихологічного тесту дорівнює 0, мінімальна – 1, і ΣКД показує ступінь когнітивного дефіциту:

при ΣКД=0 він відсутній, а чим меншим є ΣКД, тим більшим є когнітивний дефіцит.

З урахуванням норми використаних нейропсихологічних тестів при відсутності когнітивного дефіциту ΣКД повинен коливатися від 0 до 0,25.

**2.2.9 Статистичні методи**

Результати дослідження оброблено за допомогою визнаних методів сучасної математичної статистики та представлено у вигляді М±σ (значення середньої статистичної величини ± стандартне відхилення/сигма).

Для визначення достовірності відмінності результатів перевіряли вибірки на нормальність розподілу.

Для перевірки розподілення на нормальність використовували критерій Shapiro-Wilk (Шапіро-Уілка) та критерій хі-квадрат.

При нормальному розподілі використовували дисперсійний аналіз з параметричним критерієм множинних порівнянь Scheffe (Шеффе).

При відсутності нормальності розподілу використовували непараметричні критерії множинних порівнянь Dann (Данна) та Kruskal-Wallis (Крускала-Уолліса). Наявність достовірних відмін констатували при значенні вірогідності збігу подій (результатів) **p**, що менше 0,05.

Для визначення наявності зв’язку та тісноти цього зв’язку між окремими подіями застосовано визначення величини коефіцієнта лінійної кореляції r Pearson (Пірсона).

Лінійний кореляційний аналіз дозволяє встановити наявність прямих зв’язків між перемінними величинами за їх абсолютними значеннями. Формула розрахунку коефіцієнта кореляції побудована таким чином, що якщо зв’язок між ознаками має лінійний характер, коефіцієнт Pearson (Пірсона) **r** точно встановлює тісноту цього зв’язку.

Коефіцієнт кореляції може приймати значення від от −1 до +1.

Якщо його значення за модулем знаходиться ближче до 1, то це говорить про наявність сильного зв’язку, а у тих випадках, коли значення наближається до 0, зв’язок є відсутнім або істотно нелінійним.

При значеннях **r** 0,3 – 0,5 зв’язок між подіями є відносно слабким; при значеннях 0,5 – 0,7 зв’язок має середню силу. Якщо значення **r** перевищує 0,7 зв’язок є сильним, а якщо перевищує 0,9 – дуже сильним [139, 140].

Усі математичні операції і графічні побудови проведені з використанням програмних пакетів «Microsoft Office XP»: «Microsoft XP Home» і «Microsoft Excel XP» (номери ліцензій: 00049 153 409 442 та 74017 640 0000106 57664 відповідно).

**2.3 Рандомізація**

Хворих до дослідження набирали за порядком 1-ша група – 2-га група - 3-тя група (1 – 2 – 3 – 1 – 2 – 3 – 1 – 2 – 3 – 1 і так надалі).

Всього в дослідженні брало участь 120 хворих. 24 з них було за різними причинами виключено з дослідження. Основні причини для виключення такі:

1. в пацієнта виникли ускладнення (наприклад, гнійна інтоксикація, дихальна недостатність, серцева слабкість), які б могли суттєво вплинути на стан відновлення ЦНС після хірургічного втручання під наркозом);
2. на певному етапі частка пацієнтів відмовлялася проходити психологічні тести.

Отже, повноцінно було обстежено 96 хворих. З них 26 склали 1-шу групу, 34 – другу групу дослідження, та 36 – третю групу.

**РОЗДІЛ 3**

**СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ГОСТРОЮ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНИМ ВТРУЧАННЯМ**

Вихідний рівень когнітивних функцій досліджувався перед оперативним втручання. Результати досліджень у всіх групах до проведення оперативного втручання не розрізнялися між собою.

**3.1 Результати тесту за шкалою MMSE**

Максимальна кількість балів за цією шкалою дорівнює 30, нормальним вважається результат 27-30 балів [32].

У 1-й групі кількість балів за даною шкалою склала 25,3±1,8, у 2 й – 25,4±1,1 і в 3-й – 25,5±1,7 (таблиця 3.1). При попарному порівнянні результатів усіх груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Мінімальна кількість балів – 22, максимальна – 29. У цілому результат тесту MMSE становив 25,4±1,5.

У 1- й групі мінімальну кількість балів (22-23) зафіксовано в 7 пацієнтів (26,9%), у 2 й – у 3 (8,8%) і в 3-й – у 4 (11,1%). Більшість хворих отримало середню кількість балів (24-26): у 1-й групі 14 пацієнтів (53,8%), у 2-й – 23 (67,6%), у 3-й – 24 (66,7%). Показники в межах норми (27-29 балів) отримано у 5 хворих 1 - ї групи (19,2%), 8 (23,5%), 2-ї та 8 (22,2%) 3- ї.

Таким чином, у передопераційному періоді в більшості обстежених пацієнтів (61, або 63,5%) одержано середні показники тесту MMSE, у 14 (14,6%) – мінімальні і у 21 (21,9%) – нормальні (таблиця 3.1). Спостерігалася середньої сили зворотна кореляційна залежність результатів тесту від віку, коефіцієнт кореляції Пірсона склав 0,64±0,06.

*Таблиця 3.1*

**Результати тесту за шкалою MMSE**

|  |  |
| --- | --- |
| Бали | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 22-23 | 7 | 26,9 | 3 | 8,8 | 4 | 11,1 | 14 | 14,6 |
| 24-26 | 14 | 53,8 | 23 | 67,6 | 24 | 66,7 | 61 | 63,5 |
| 27-29 | 5 | 19,2 | 8 | 23,5 | 8 | 22,2 | 21 | 21,9 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ | 25,3±1,8 | 25,4±1,1 | 25,5±1,7 | 25,4±1,5 |

**3.2 Результати БТЛД**

Максимальна кількість балів за цією шкалою дорівнює 18, нормальним вважається результат у 16-18 балів [32].

У 1 - й групі кількість балів за даною шкалою склало 14,5±1,3, у 2 й – 14,8±1,8 і у 3 й – 15,1±1,5 (таблиця 3.2). При попарному порівнянні результатів усіх груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Мінімальна кількість балів – 12, максимальна – 18. Середній результат у всіх групах – 14,8±1,5.

У 1-й групі мінімальну кількість балів (12-13) зафіксовано в 7 пацієнтів (26,9%), у 2-й – у 7 (20,6%), у 3-й – у 7 (19,4%). Більша частина хворих набрала середню кількість балів (14–15): у 1-й групі – 11 пацієнтів (42,3%), у 2-й – 15 (44,1%), у 3-й – 13 (36,1%). Нормальні показники (16-18) балів продемонструвало 8 обстежених 1- ї групи (30,8%), 12 – 2-ї групи (35,3%) і 13 – 3- ї групи (44,4%).

Таким чином, у передопераційному періоді в більшості обстежених пацієнтів отримані результати БТЛД були не нижче середніх значень: тільки 21 пацієнт (21,9%) показав мінімальний результат (12-13 балів), у 39 (40,6%) отримані середні результати (14-15 балів) та в 36 (37,5%) – нормальні (таблиця 3.2). Спостерігалася сильна зворотна кореляційна залежність результатів тесту від віку, коефіцієнт кореляції Пірсона склав 0,73±0,05.

*Таблиця 3.2*

**Результати БТЛД**

|  |  |
| --- | --- |
| Бали | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 12-13 | 7 | 26,9 | 7 | 20,6 | 7 | 19,4 | 21 | 21,9 |
| 14-15 | 11 | 42,3 | 15 | 44,1 | 13 | 36,1 | 39 | 40,6 |
| 16-18 | 8 | 30,8 | 12 | 35,3 | 13 | 44,4 | 36 | 37,5 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ | 14,5±1,3 | 14,8±1,8 | 15,1±1,46 | 14,8±1,5 |

**3.3 Результати тесту малювання годинника**

Максимальна кількість балів за цією шкалою дорівнює 10, при цьому годинник повинен бути намальований правильно і точно показувати заданий час. При незначних неточностях у розташуванні стрілок дається 9 балів. Якщо одна стрілка розташована неправильно, оцінка знижується до 8 балів, якщо обидві – до 7 [20].

У 1- й групі кількість балів за ТМГ склала 9,0±0,8, у 2- й – 9,1±0,8, у 3- й – 9,2±0,9 (таблиця 3.3). При попарному порівнянні результатів усіх груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Мінімальна кількість балів – 7, максимальна – 10. Загальний результат у всіх групах – 9,1±0,8.

*Таблиця 3.3*

**Результати ТМГ**

|  |  |
| --- | --- |
| Бали | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 7-8 | 4 | 15,4 | 4 | 11,8 | 6 | 16,7 | 14 | 14,6 |
| 9-10 | 22 | 84,6 | 30 | 88,2 | 30 | 83,3 | 82 | 85,4 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ | 9,0±0,8 | 9,1±0,8 | 9,2±0,9 | 9,1±0,8 |

Більшість пацієнтів показало хороший результат ТМГ (9 - 10 балів): у 1- й групі – 22 обстежених (84,6%), у 2- й – 30 (88,2%), у 3- й – 30 (83,3%), у цілому – 82 (85,4%). Інші хворі набрали по 7-8 балів (таблиця 3.3). Так само, як і в результатах попередніх тестів, відзначалася виражена зворотна кореляційна залежність від віку, коефіцієнт кореляції Пірсона склав 0,74±0,05.

**3.4. Результати тесту 5 слів**

Максимальна кількість балів цього тесту дорівнює 10, результат менше 9 свідчить про зниження пам'яті, що в обстежених нами хворих, мабуть, пов'язано з віковими змінами ЦНС [32].

У 1- й групі кількість балів за даною шкалою склала 9,1±0,7, у 2- й – 9,2±0,6 і в 3-й – 9,2±0,7 (таблиця 3.4). При попарному порівнянні результатів усіх груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Мінімальна кількість балів – 8, максимальна – 10. У цілому в усіх групах результат Т5С склав 9,2±0,7.

У 1- й групі мінімальну кількість балів (8) отримали 4 пацієнта (15,4%), у 2- й – 4 (11,8%), у 3- й – 6 (16,7%). Більше половини обстежених показало хороший результат 9 балів: у 1- й групі – 15 (57,7%) хворих, у 2- й – 19 (55,9%), у 3 й – 18 (50,0%). Максимальний результат 10 балів зафіксовано в 7 (26,9%) пацієнтів 1- ї групи, 11 (32,4%) - 2- ї та у 12 (33,3%)- 3- ї.

*Таблиця 3.4*

**Результати тесту 5 слів**

|  |  |
| --- | --- |
| Бали | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 8 | 4 | 15,4 | 4 | 11,8 | 6 | 16,7 | 14 | 14,6 |
| 9 | 15 | 57,7 | 19 | 55,9 | 18 | 50 | 52 | 54,2 |
| 10 | 7 | 26,9 | 11 | 32,4 | 12 | 33,3 | 30 | 31,3 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ | 9,1±0,7 | 9,2±0,6 | 9,2±0,7 | 9,2±0,7 |

Таким чином, у більшості обстежених пацієнтів (85,5%) не було серйозних порушень пам'яті (результат 9 - 10 балів). Коефіцієнт кореляції Пірсона з віком склав 0,73±0,05.

**3.5 Результати проби Шульте**

Нормальна швидкість виконання ПШ становить 25 – 30с, з віком ця швидкість знижується [32].

У 1 - й групі середній час виконання ПШ склав (45,3±8,4) с, у 2- й – (46,5±6,4) с, у 3-й – (46,2±7,2) с (таблиця 3.5). При попарному порівнянні результатів усіх груп статистично значущих відмінностей не виявлено. Мінімальний час – 27 с, максимальний – 62 с. У цілому середній час дорівнював (46,1±7,2) с.

*Таблиця 3.5*

**Результати проби Шульте**

|  |  |
| --- | --- |
| Проба Шульте, с | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 27-30 | 2 | 7,7 | 1 | 2,9 | 2 | 5,6 | 5 | 5,2 |
| 31-40 | 5 | 19,2 | 6 | 17,6 | 7 | 19,4 | 18 | 18,8 |
| 41-50 | 12 | 46,2 | 19 | 55,9 | 19 | 52,8 | 50 | 52,1 |
| 51-62 | 7 | 26,9 | 8 | 23,5 | 8 | 22,2 | 23 | 24,0 |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ, с | 45,3±8,4 | 46,5±6,4 | 46,2±7,2 | 46,1±7,2 |

Нормальна швидкість виконання ПШ у 1-й групі була показана 2 (7,7%) хворих, у 2-й групі – тільки 1 (2,9%), у 3-й – 2 (5,6%). 31-40 сек. зайняло виконання проби в 5 (19,2 %) пацієнтів 1-ї групи, 6 (17,6%) – 2-ї та 7 (19,4%) – 3-ї. 41- 50 сек. знадобилося 12 (46,2 %) пацієнтів 1-ї групи, 19 (55,9 %) – 2-ї і 19 (52,8%) – 3-ї. Найдовше (51-62 сек.) ПШ виконували 7 (26,9%) хворих 1-ї групи, 8 (23,5%) – 2-ї та 8 (22,2%) -3-ї.

Таким чином, ПШ виявилося складним завданням для більшості обстежених пацієнтів, тільки 5 (5,2%) з них справилися з тестом за нормальний час. Імовірно, це пов'язано з віковим складом пацієнтів. Коефіцієнт кореляції Пірсона з віком склав 0,68±0,06.

**3.6 Загальна картина стану когнітивних функцій у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини перед оперативним втручанням**

На рис. 3.1 наведені результати розрахунку ΣКД і внесок у нього кожного тесту. З малюнка видно, що в усіх групах обстежених пацієнтів відзначається істотний когнітивний дефіцит (статистично значущі відмінності між групами відсутні): ΣКД у1- й групі склав 0,71±0,26, у 2-й – 0,67±0,28 і в 3-й – 0,65±0,29. У цілому в усіх групах цей показник дорівнює 0,67±0,28. Найменший внесок у загальний результат внесли ТМГ і Т5С, внесок інших тестів був приблизно в 2 рази вище.



Рис. 3.1. Інтегральна оцінка стану когнітивних функцій перед оперативним втручанням

У таблиці 3.6 наведено розподіл хворих за рівнем передопераційного ΣКД. Не мали когнітивного дефіциту тільки 6 (6,3%) пацієнтів. Помірний дефіцит (ΣКД між 0,25 і 0,5) спостерігався у 23 (24,0%) хворих, виражений (ΣКД між 0,5 і 1) – 55 (57,3%) і важкий (ΣКД < 1) – у 12 (12,5%) обстежених.

*Таблиця 3.6*

**Комплексна оцінка стану когнітивних функцій перед операцією**

|  |  |
| --- | --- |
| ΣКД | Кількість хворих |
| Група | Усього |
| 1 | 2 | 3 |
| Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % | Абсолютне | % |
| 0–‑0,25 | 1 | 3,8% | 2 | 5,9% | 3 | 8,3% | 6 | 6,3% |
| ‑0,25‑0,5 | 4 | 15,4% | 9 | 26,5% | 10 | 27,8% | 23 | 24,0% |
| ‑0,5–‑1 | 19 | 73,1% | 18 | 52,9% | 18 | 50,0% | 55 | 57,3% |
| <‑1 | 2 | 7,7% | 5 | 14,7% | 5 | 13,9% | 12 | 12,5% |
| Усього | 26 | 100 | 34 | 100 | 36 | 100 | 96 | 100 |
| M±σ, с | ‑0,71±0,26 | ‑0,67±0,28 | ‑0,65±0,29 | ‑0,67±0,28 |

Таким чином, у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією вже в передопераційному періоді є певна когнітивна дисфункція. Це можна пояснити, у першу чергу, віком пацієнтів (коефіцієнт кореляції Пірсона між ΣКД і віком r = 0,89±0,02). Крім того, психоемоційне напруження, пов'язане з гострою хірургічною патологією та очікуванням операції, також займало значне місце в оцінці вихідного рівня когнітивних можливостей пацієнтів. При цьому можливий вплив на клінічну картину когнітивних можливостей з боку стартової тяжкості стану хворих таких показників, як загальний білірубін, рівень глікемії та інших маркерів порушення метаболізму було виключено через знаходження їх максимальних значень в окремих пацієнтів на верхній межі норми [141-143].

**РОЗДІЛ 4**

**ВПЛИВ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ ТА ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ**

Вплив оперативного втручання та загальної анестезії на стан когнітивних функцій було вивчено у 26 геронтологічних пацієнтів (1 група) з гострою хірургічною патологією, яким проводилася стандартна післяопераційна терапія: інфузійна, антибактеріальна, дезагрегантна, антикоагулянтна терапія та знеболювання. Великий розкид вихідних результатів нейропсихологічних тестів у різних хворих спричинив необхідність вивчення на кожному етапі дослідження не тільки абсолютних значень цих результатів, але й нормованих, тобто віднесених до вихідних, прийнятих за 1 (MMSE/n0, БТЛД/n0, ТМГ/n0, Т5С/n0, ПШ/n0). Для комплексної оцінки когнітивних функцій ми розраховували ΣКД. Досліджували також зв'язок цих показників з тривалістю оперативного втручання, глікемією як відображенням напруженості стресорних реакцій та віком. Тривалість операції коливалася від 35 до 330 хв. (107 хв.±76 хв.), вік – від 62 до 91 року (74,4 року ±8,1 року).

Глікемія до операції становила (5,2±0,7) (від 3,6 до 6,4) ммоль/л. На 1-шу добу вона підвищилася до (8,1±1,6) (від 5,1 до 11,3) ммоль/л, причому у 23 (88,5%) хворих вона була вищою за 6,5 ммоль/л. На 2-гу добу глікемія підвищилася до (8,4±1,6) (від 6,4 до 10,4) ммоль/л й у 25 (96,2%) перевищувала 6,5 ммоль/л. На 5-ту добу рівень глюкози знизився до (6,1±1,5) (від 3,6 до 9,4) ммоль/л, лише в половини хворих він перевищував 6,5 ммоль/л.

На 12-ту добу глікемія становила (4,9±0,5) (від 4,4 5,8) і на 30-ту добу – (4,8±0,8) (від 3,5 до 6,7) ммоль/л, при цьому в жодного пацієнта на цих етапах вона не перевищувала 6,5 ммоль/л, тобто не була більшою за істотно нормальні значення і, отже, визначалася вже ненапруженістю стресорних реакцій, тому коефіцієнти кореляції глікемії зі станом когнітивних функцій можна вважати інформативними тільки до 5 діб.

**4.1 Динаміка результатів тесту MMSE на етапах дослідження**

До оперативного втручання цей показник у 1-й групі був на рівні (25,3±1,8) бали (таблиця 4.1). У 1-шу добу результати тесту достовірно і значно знизилися – до (19,4±1,9) бали (p < 0,05), що становило 0,77±0,11 від вихідного рівня. При цьому спостерігалася сильна зворотна кореляційна залежність ступеня зниження MMSE від тривалості оперативного втручання (r = 0,87±0,05) і помірна зворотна залежність від глікемії (r = 0,49±0,15), рівень якої підвищився з (5,2±0,7) до (8,1±1,6) ммоль/л. Щодо зв'язку MMSE з віком спостерігалася зворотна картина: у старших пацієнтів результат виявлявся ближчим до вихідного, ніж у молодих (r = 0,44±0,16). Одним з можливих пояснень цього може бути той факт, що когнітивні функції в старших пацієнтів мають більший дефіцит (що показано в Розділі 3.) і, ймовірно, більшу «жорсткість», або меншу пластичність, тобто їх і без того невисокий рівень значно знизитися вже не може.

При аналізі відносних змін (показник MMSE/n0) спостерігалася подібна картина. Коефіцієнт кореляції Пірсона MMSE/n0 з тривалістю операції, глікемією та віком становив відповідно 0,74±0,09, 0,38±0,17 і 0,59±0,13, при цьому, зауважимо, зв'язок віку з MMSE/n0 був сильнішим, ніж з абсолютним рівнем.

На 2-гу добу післяопераційного періоду результати тесту MMSE незначно і недостовірно покращилися до (19,5±1,3) бали (0,78±0,09 від вихідного рівня). Зворотній зв'язок MMSE і MMSE/n0 з тривалістю операції дещо зменшилася (r = 0,73±0,09 і 0,62±0,12 відповідно), MMSE з глікемією знизилася до 0,62±0,12, тоді як MMSE/n0 із глікемією посилилася (r = 0,61±0,12), вік з MMSE був пов'язаний на тому ж рівні, а з MMSE/n0 – слабше (r = 0,36±0,17).

*Таблиця 4.1*

**Результати MMSE (MMSE/n0) у 1-й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **25,3±1,8 (1±0)** | **19,4±1,9****(0,77±0,11)** | **19,5±1,3****(0,78±0,09)** | **21,5±1,8****(0,85±0,09)** | **22,4±1,8****(0,89±0,09)** | **23,8±1,5****(0,95±0,09)** |
| **p n/(n-1)** | **< 0,05** | **> 0,05** | **< 0,05** | **> 0,05** | **< 0,05** |
| **p n/n0** | **< 0,05** | **< 0,05** | **< 0,05** | **< 0,05** | **< 0,05** |
| **Зв'язок MMSE****із тривалістю операції (r)** | **‑0,87±0,05** | **‑0,73±0,09** | **‑0,66±0,11** | **‑0,62±0,12** | **‑0,61±0,12** |
| **Зв'язок MMSE/n0****із тривалістю операції (r)** | **‑0,74±0,09** | **‑0,62±0,12** | **‑0,71±0,10** | **‑0,68±0,10** | **‑0,64±0,12** |
| **Зв'язок MMSE****із глікемією (r)** | **‑0,49±0,15** | **‑0,61±0,12** | **‑0,44±0,16** | **‑0,02±0,20** | **‑0,08±0,19** |
| **Зв'язок MMSE/n0****із глікемією (r)** | **‑0,38±0,17** | **‑0,54±0,14** | **‑0,17±0,19** | **0,20±0,19** | **0,20±0,19** |
| **Зв'язок MMSE****із віком (r)** | **0,44±0,16** | **0,36±0,17** | **0,15±0,19** | **0,14±0,19** | **0,28±0,18** |
| **Зв'язок MMSE/n0****із віком (r)** | **0,59±0,13** | **0,59±0,13** | **0,51±0,15** | **0,51±0,15** | **0,62±0,12** |

Примітка. Тут і далі: у дужках указано зміни щодо вихідного рівня, p n/(n-1) – достовірність порівняно з попереднім етапом, p n/n0 – достовірність порівняно з вихідним результатом.

На 5-ту добу сталося незначне, але достовірне поліпшення результату MMSE до (21,5±1,8) бали (0,85±0,09 від вихідного рівня). Зв'язок тривалості операції з MMSE був на рівні 0,66±0,11, а з MMSE/n0 – 0,71±0,10. Абсолютний рівень MMSE з глікемією залишався помірно зв'язаним (r = 0,44±0,16), тоді як відносний (MMSE/n0) утратив такий зв'язок (r = 0,17±0,16). Вік також не був пов'язаний з MMSE, але цей зв'язок зберігалася з MMSE/n0 (r = 0,51±0,15).

На 12-ту добу після операції результати тесту MMSE ще дещо покращилися, хоч і недостовірно, становлячи (22,4±1,8) бали (0,89±0,09 від вихідного рівня). Зберігався сильний зворотній зв'язок MMSE і MMSE/n0 із тривалістю операції (r = 0,62±0,12 і 0,68±0,10 відповідно). З віком помірно корелював тільки рівень MMSE/n0 (r = 0,51±0,15).

До 30 діб відбулося достовірне підвищення MMSE до (23,8±1,5) бали (0,95±0,09 вихідного рівня), що все одно було достовірно нижчим за вихідний рівень. Певний зв'язок простежуємо між тривалістю операції і MMSE (r = 0,61±0,12), тривалістю операції і MMSE/n0 (r = 0,64±0,12), а також між віком і MMSE/n0 (r = 0,62±0,12).

Отже, у 1-шу добу результати тесту MMSE значно погіршилися, що насамперед пов'язано з тривалістю операції, і меншою мірою – з напруженістю стресорних реакцій, свідченням чого була глікемія. У старших пацієнтів результати погіршувалися меншою мірою, ніж у молодших, що пов'язано з віковими особливостями пластичності когнітивних функцій, які є найбільш вразливими у віці 50–60 років [32, 37]. На 2-гу добу істотних змін не відбулося, а до 5 діб результати достовірно покращилися, але не досягли початкового рівня. Вплив тривалості операції до цього моменту зменшився, а з глікемією та віком помірно були пов'язані тільки відносні зміни результатів тесту, але не їх абсолютні значення. На 12-ту добу істотних змін не зафіксовано, до 30 діб результати покращилися, проте не досягли початкового рівня. До кінця дослідження тривалість операції, як і раніше, була помірно пов'язана з результатами тесту MMSE, з віком було пов'язано лише відносні зміни результатів тесту.

**4.2 Динаміка результатів БТЛД на етапах дослідження**

До оперативного втручання цей показник у 1-й групі перебував на рівні (14,5±1,3) бали (таблиця 4.2). У 1-шу добу відбулося значне достовірне зниження БТЛД до 11,2±1,5 бала, що становило 0,78±0,13 від вихідного рівня. Як і при тестуванні за MMSE, відзначалася зворотна кореляційна залежність між БТЛД і тривалістю операції, rвік/БТЛД= 0,76±0,08, rвік/БТЛД/n0 = 0,69±0,10. Відзначаємо сильний зв'язок між глікемією і БТЛД (0,71±0,10), а також помірний між глікемією і БТЛД/n0 (0,56±0,14). Зв'язок віку з БТЛД також був помірним (0,41±0,16), а з БТЛД/n0 – більш вираженим (0,68±0,10).

На 2-гу добу після операції результати БТЛД не змінилися (11,3±1,5, 0,78±010 вихідного рівня), характер зв'язку БТЛД і БТЛД/n0 з тривалістю операції, глікемією і віком був незмінним (коефіцієнт кореляції Пірсона відповідно 0,74±0,09 і 0,59±0,13, 0,67±0,11 0,52±0,14, 0,47±0,15 і 0,75±0,08).

На 5-ту добу результати БТЛД незначно, але достовірно покращилися до (12,5±1,1) балаи (0,87±0,11 вихідного рівня). Зв'язок тривалості операції з БТЛД і БТЛД/n0 зберігався (0,77±0,08 і 0,66±0,11 відповідно), зв'язок з глікемією втратив значущість, як і зв'язок БТЛД з віком, хоча зв'язок БТЛД/n0 з віком раніше був сильним (0,70±0,10).

На 12-ту добу результати знову достовірно покращилися до (13,4±1,6) бали (0,93±0,14 вихідного рівня), що, однак, було достовірно нижче за вихідний рівень. Характер зв'язку БТЛД і БТЛД/n0 із тривалістю операції і віком був таким саме, як і на попередньому етапі, але сила зв'язку дещо зменшилася (таблиця 4.2). До 30 доби результати вже достовірно не відрізнялися від вихідних – (14,4±1,8) балів (1,00±0,16 вихідного рівня). Помірним залишалася зв'язок між БТЛД/n0 і віком (0,58±0,13), інші стали несуттєвими.

Отже, характер впливу оперативного втручання під анестезією тіопентал-натрієм на результати БТЛД подібний до її впливу на результати MMSE, однак до 30 діб відбулося повне відновлення тестованих БТЛД функцій, і зв'язок результатів з глікемією до 5 діб уже не спостерігався, на відміну від функцій, тестованих MMSE.

*Таблиця 4.2*

**Результати БТЛД (БТЛД/n0) у 1-й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **14,5±1,3 (1±0)** | **11,2±1,5****(0,78±0,13)** | **11,3±1,5****(0,78±0,10)** | **12,5±1,1****(0,87±0,11)** | **13,4±1,6****(0,93±0,14)** | **14,4±1,8****(1,00±0,16)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок БТЛД****із тривалістю операції (r)** | **‑0,76±0,08** | **‑0,74±0,09** | **‑0,77±0,08** | **‑0,52±0,14** | **‑0,32±0,18** |
| **Зв'язок БТЛД/n0****із тривалістю операції (r)** | **‑0,69±0,10** | **‑0,59±0,13** | **‑0,66±0,11** | **‑0,51±0,15** | **‑0,36±0,17** |
| **Зв'язок БТЛД****із глікемією (r)** | **‑0,71±0,10** | **‑0,67±0,11** | **‑0,14±0,19** | **0,07±0,20** | **‑0,03±0,20** |
| **Зв'язок БТЛД/n0****із глікемією (r)** | **‑0,56±0,14** | **‑0,52±0,14** | **‑0,12±0,19** | **0,11±0,19** | **0,04±0,20** |
| **Зв'язок БТЛД****із віком (r)** | **0,41±0,16** | **0,47±0,15** | **0,29±0,18** | **0,30±0,18** | **0,26±0,18** |
| **Зв'язок БТЛД/n0****із віком (r)** | **0,68±0,10** | **0,75±0,08** | **0,70±0,10** | **0,62±0,12** | **0,58±0,13** |

**4.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на етапах дослідження**

До оперативного втручання цей показник у 1-й групі був на рівні (9,0±0,8) бали (таблиця 4.3). У 1-шу добу ТМГ значно і достовірно знизився до 7,2±1,0 бала (0,81±0,13 вихідного рівня). Коефіцієнт кореляції Пірсона ТМГ і ТМГ/n0 з тривалістю операції становив 0,77±0,08 і 0,85±0,05 відповідно, з глікемією – 0,43±0,16 і 0,39±0,17, з віком – 0,11±0,19 і 0,56±0,14, тобто вік позначався не на самих результатах тесту, а на їх відносних змінах (у старших хворих результати змінювалися меншою мірою).

На 2-гу добу зафіксовано незначне і недостовірне підвищення показника до 7,6±0,6 (0,85±0,11 вихідного рівня), кореляційні залежності змінилися неістотно (таблиця 4.3).

*Таблиця 4.3*

**Результати ТМГ (ТМГ/n0) у 1-й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,0±0,8 (1±0)** | **7,2±1,0****(0,81±0,13)** | **7,6±0,6****(0,85±0,11)** | **8,2±0,7****(0,93±0,11)** | **8,9±0,8****(1,00±0,14)** | **9,0±0,7****(1,01±0,12)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок ТМГ****із тривалістю операції (r)** | **‑0,77±0,08** | **‑0,62±0,12** | **‑0,63±0,12** | **‑0,59±0,13** | **‑0,31±0,18** |
| **Зв'язок ТМГ/n0****із тривалістю операції (r)** | **‑0,85±0,05** | **‑0,64±0,12** | **‑0,67±0,11** | **‑0,60±0,12** | **‑0,46±0,16** |
| **Зв'язок ТМГ****із глікемією (r)** | **‑0,43±0,16** | **‑0,53±0,14** | **‑0,28±0,18** | **‑0,28±0,18** | **‑0,42±0,16** |
| **Зв'язок ТМГ/n0****із глікемією (r)** | **‑0,39±0,17** | **‑0,54±0,14** | **‑0,19±0,19** | **0,21±0,19** | **‑0,23±0,19** |
| **Зв'язок ТМГ****із віком (r)** | **0,11±0,19** | **0,08±0,19** | **0,00±0,20** | **0,11±0,19** | **0,01±0,20** |
| **Зв'язок ТМГ/n0****із віком (r)** | **0,56±0,14** | **0,66±0,11** | **0,62±0,12** | **0,62±0,12** | **0,61±0,12** |

На 5-ту добу якість виконання тесту достовірно підвищилася до (8,2±0,7) бали (0,93±0,11 вихідного рівня), зникли зв'язку ТМГ і ТМГ/n0 з глікемією, ТМГ з віком, тривалість операції продовжувала впливати на результати тесту (rТМГ/тривалість = 0,63±0,12, rТМГn0/тривалість = 0,67±0,11), а вік – на відносні зміни результатів (rТМГп0/вік = 0,62±0,12).

На 12-ту добу тривало достовірне підвищення результатів ТМГ до 8,9±0,8 (1,00±0,14 вихідного рівня, p > 0,05), характер зв'язків залишався незмінним (таблиця 4.3).

На 30-ту добу результати не змінилися (9,0±0,7), усі розглянуті зв'язки значно ослабли, крім rТМГn0/вік (0,61±0,12).

Отже, відновлення спроможності правильно виконувати ТМГ відбулося раніше (на 12-ту добу), ніж відновлення функцій, тестованих MMSE (не відбулося й на 30-ту добу) і БТЛД (відбулося на 30-ту добу).

**4.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на етапах дослідження**

Первинно цей показник у 1-й групі дорівнював (9,1±0,7) бали (таблиця 4.4). Як і всі попередні показники, результат Т5С у 1-шу добу після операції значно і достовірно зменшився до (7,4±0,8) бали (0,82±0,11 вихідного рівня). Коефіцієнт кореляції Пірсона Т5С і Т5С/n0 з тривалістю операції становив 0,86±0,05, з глікемією – 0,39±0,17 і 0,34±0,17 відповідно, з віком – 0,22±0,19 і 0,55±0,14.

На 2-гу добу результат не змінився – (7,6±0,6) бали (0,84±0,10 вихідного рівня), коефіцієнт кореляції Т5С і Т5С/n0 з тривалістю операції – 0,66±0,11, з глікемією 0,19±0,19 і 0,45±0,16, з віком – 0,29±0,18 та 0,65±0,11 відповідно.

На 5-ту добу результати достовірно покращилися до (8,4±0,6) бали (0,92±0,09 вихідного рівня), хоча порівняно з вихідним рівнем це достовірно гірше. Сила всіх залежностей зменшилася, при цьому зв'язок Т5С з глікемією і віком утратив статистичну значущість.

На 12-ту добу результати Т5С припинили достовірно відрізнятися від вихідних – (8,9±0,6) бали (0,98±0,11 вихідного рівня). На результати продовжувала помірно впливати тривалість операції (rТ5С/тривалість = 0,52±0,14, rТ5Сn0/тривалість = 0,58±0,13), вік був пов'язаний тільки з Т5С/n0 (r = 0,68±0,10).

На 30-ту добу достовірних змін результатів Т5С не зафіксовано, вони перебували на рівні 9,2±0,7 бала (1,02±0,11 вихідного рівня). Рівень зв'язків також не змінився.

Отже, динаміка Т5С подібна до динаміки ТМГ.

*Таблиця 4.4*

**Результати Т5С (Т5С/n0) у 1-й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,1±0,7 (1±0)** | **7,4±0,8****(0,82±0,11)** | **7,6±0,6****(0,84±0,10)** | **8,4±0,6****(0,92±0,09)** | **8,9±0,6****(0,98±0,11)** | **9,2±0,7****(1,02±0,11)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок Т5С****із тривалістю операції (r)** | **‑0,86±0,05** | **‑0,66±0,11** | **‑0,51±0,14** | **‑0,52±0,14** | **‑0,26±0,18** |
| **Зв'язок Т5С/n0****із тривалістю операції (r)** | **‑0,86±0,05** | **‑0,66±0,11** | **‑0,61±0,12** | **‑0,58±0,13** | **‑0,44±0,16** |
| **Зв'язок Т5С****із глікемією (r)** | **‑0,39±0,17** | **‑0,19±0,19** | **‑0,28±0,18** | **0,03±0,20** | **‑0,13±0,19** |
| **Зв'язок Т5С/n0****із глікемією (r)** | **‑0,34±0,17** | **‑0,45±0,16** | **‑0,33±0,18** | **‑0,03±0,20** | **‑0,03±0,20** |
| **Зв'язок Т5С****із віком (r)** | **0,22±0,19** | **0,29±0,18** | **0,07±0,20** | **0,32±0,18** | **0,31±0,18** |
| **Зв'язок Т5С/n0****із віком (r)** | **0,55±0,14** | **0,65±0,11** | **0,56±0,13** | **0,68±0,10** | **0,70±0,10** |

**4.5 Динаміка результатів проби Шульте на етапах дослідження**

До операції швидкість виконання ПШ в 1-й групі була низькою та становила (45,3±8,4) с. (таблиця 4.5). У 1-шу добу ця швидкість ще значно знизилася – до 58,5±10,5 с. (1,32±0,35 вихідного рівня, p < 0,05). Найбільший вплив на таке зниження мала тривалість операції (rПШ/тривалість = 0,69±0,10, (rПШn0/тривалість = 0,75±0,09), меншою мірою – глікемія (rПШ/глікемія = 0,51±0,14, rПШn0/глікемія = 0,44±0,16) і вік (rПШn0/вік = 0,47±0,15).

На 2-гу добу істотних змін не сталося, результат становив (57,3±7,8) с., зберігався характер і рівень усіх досліджуваних зв'язків.

На 5-ту добу швидкість виконання ПШ достовірно зросла до (53,0±7,1)  с. (1,21±0,30 вихідного рівня, p < 0,05), але була достовірно нижчою за початкову. Зв'язок результатів із глікемією значно послабився (таблиця 4.5).

На 12-ту добу швидкість виконання ПШ продовжувала недостовірно збільшуватися до (49,8±7,0) с. (1,13±0,27 вихідного рівня), а вплив на неї тривалості операції та віку – зменшуватися.

На 30-ту добу результати ПШ повернулися до вихідних – (44,1±8,9) с. (0,99±0,22 вихідного рівня). Зв'язок ПШ/n0 із тривалістю операції і віком зберігався (відповідно 0,61±0,12 і 0,43±0,16), але з ПШ ці показники пов'язані вже не були.

Отже, як і в попередніх тестах, найбільший вплив на результати ПШ мала тривалість операції, вік впливав на відносні зміни результатів, вплив глікемії фіксувався до 2 діб.

*Таблиця 4.5*

**Результати ПШ (ПШ/n0) у 1‑й групі (сек., M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **45,3±8,4 (1±0)** | **58,5±10,5****(1,32±0,35)** | **57,3±7,8****(1,30±0,31)** | **53,0±7,1****(1,21±0,30)** | **49,8±7,0****(1,13±0,27)** | **44,1±8,9****(0,99±0,22)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок ПШ** **із тривалістю операції (r)** | **0,69±0,10** | **0,70±0,10** | **0,69±0,10** | **0,42±0,16** | **0,31±0,18** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із тривалістю операції (r)** | **0,75±0,09** | **0,70±0,10** | **0,65±0,11** | **0,53±0,14** | **0,61±0,12** |
| **Зв'язок ПШ** **із глікемією (r)** | **0,51±0,14** | **0,51±0,14** | **0,32±0,18** | **‑0,40±0,17** | **‑0,05±0,20** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із глікемією (r)** | **0,44±0,16** | **0,57±0,13** | **0,33±0,17** | **0,03±0,20** | **0,09±0,19** |
| **Зв'язок ПШ****із віком (r)** | **0,02±0,20** | **‑0,03±0,20** | **‑0,12±0,19** | **0,00±0,20** | **0,23±0,19** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із віком (r)** | **‑0,47±0,15** | **‑0,56±0,13** | **‑0,64±0,12** | **‑0,60±0,12** | **‑0,43±0,16** |

**4.6 Комплексна оцінка впливу операції та анестезії тіопентал-натрієм на когнітивні функції геронтологічних хворих**

Комплексна оцінка стану когнітивних функцій здійснювалася за допомогою запропонованого нами показника ΣКД, який при нормальних результатах застосованих нейропсихологічних тестів коливається від 0 до 0,25.

Як зазначено в попередньому розділі, у геронтологічних хворих із гострою хірургічною патологією в передопераційному періоді відзначався істотний когнітивний дефіцит (ΣКД = 0,71±0,26).

У 1-шу добу цей дефіцит вірогідно і значно збільшився, ΣКД знизився до 1,54±0,35 (таблиця 4.6), при цьому в усіх пацієнтів він був меншим за 1. Відзначено сильну залежність цього показника від тривалості операції, r = 0,91±0,03. Глікемія як відображення напруженості стресорних реакцій впливала на ΣКД меншою мірою, r = 0,59±0,13. Від віку стан когнітивних функцій на цьому етапі не залежав, й оскільки основний вплив мала тривалість операції, а перед операцією ΣКД сильно залежав від віку, можна зробити висновок, що найкращі показники молодших пацієнтів погіршилися більшою мірою, ніж найгірші результати старших пацієнтів (це було показано в попередніх підрозділах).

На 2-гу добу ситуація практично не змінилася, у всіх пацієнтів ΣКД був меншим за 1.

На 5-ту добу стан когнітивних функцій достовірно покращився: ΣКД підвищився до 1,15±0,25, у 8 пацієнтів (30,8%) він уже був більшим за 1, але меншим за 0,5, в інших, як і раніше, – меншим за 1. Зв'язок із тривалістю операції зменшився, але залишався сильним (r = 0,77±0,08), із глікемією – слабким (r = 0,34±0,17).

На 12-ту добу показники когнітивних функцій ще достовірно покращилися, ΣКД досяг рівня 0,94±0,29, хоч він був ще достовірно меншим за вихідний. У 4 пацієнтів (15,4%) ΣКД вже перебував на рівні 0,25–0,5, у 12 (46,2%) – між 0,5 і 1, а в 10 (38,5%) – був усе ще меншим за 1. Зв'язок із тривалістю операції залишався істотним (r = 0,63±0,12).

*Таблиця 4.6*

 **ΣКД на етапах дослідження в 1‑й групі (M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба** | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **‑0,71±0,26** | **‑1,54±0,35** | **‑1,47±0,21** | **‑1,15±0,25** | **‑0,94±0,29** | **‑0,74±0,27** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок ΣКД****із тривалістю операції (r)** | **‑0,91±0,03** | **‑0,90±0,04** | **‑0,77±0,08** | **‑0,63±0,12** | **‑0,46±0,15** |
| **Зв'язок ΣКД****із глікемією (r)** | **‑0,59±0,13** | **‑0,65±0,11** | **‑0,34±0,17** | **0,18±0,19** | **‑0,16±0,19** |
| **Зв'язок ΣКД****із віком (r)** | **0,25±0,18** | **0,31±0,18** | **0,15±0,19** | **0,21±0,19** | **0,17±0,19** |
| **Кількість хворих із ΣКД 0–‑0,25** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1****(3,8%)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,25–‑0,5** | **0** | **0** | **0** | **4****(15,4%)** | **5****(19,2%)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,5–‑1** | **0** | **0** | **8****(30,8%)** | **12****(46,2%)** | **17****(65,4%)** |
| **Кількість хворих із ΣКД <‑1** | **26****(100%)** | **26****(100%)** | **18****(69,2%)** | **10****(38,5%)** | **3****(11,5%)** |

До кінця дослідження, на 30-ту добу, стан когнітивних функцій хоч і достовірно покращився (ΣКД = 0,74±0,27), але так і не досяг вихідного рівня. Тільки в одного 75-річного пацієнта ΣКД перебував у межах норми (ΣКД = 0,21), причому до операції в нього було зафіксовано дефіцит -0,68. У 5 хворих (19,2%) спостерігався помірний дефіцит (ΣКД у межах 0,25– 0,5), у 17 (65,4%) – виражений (ΣКД у межах 0,5–1) і в 3 (11,5%) – важкий (ΣКД менший за 1). До кінця дослідження зберігся помірний вплив тривалості операції на стан когнітивних функцій (r = 0,46±0,15), а вік, який мав велике значення під час очікування оперативного втручання, не позначався на результатах.

Отже, при ургентних операціях на черевній порожнині під анестезією тіопентал-натрієм провідним чинником, що викликає ПОКД, є тривалість операції та анестезії, а напруженість стресорних реакцій має поступово зменшуваний вплив у перші 5 діб [141-143].

 **РОЗДІЛ 5**

**РЕЗУЛЬТАТИ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ КОМБІНАЦІЄЮ НООТРОПА З АНТИОКСИДАНТОМ**

Ефективність корекції ПОКД НА було вивчено в 34 геронтологічних пацієнтів (2-га група) з гострою хірургічною патологією, яким до стандартної післяопераційної терапії додано НА за описаною вище схемою. Проводилося нейропсихологічне тестування за шкалами MMSE, БТЛД, ТМГ, Т5С і ПШ. Розраховувалися MMSE/n0, БТЛД/n0, ТМГ/n0, Т5С/n0, ПШ/n0 і ΣКД. Досліджувався зв'язок цих показників із тривалістю оперативного втручання, глікемією та віком. Тривалість операції коливалася від 20 до 285 хв (101,1±55,0), вік – від 60 до 91 року (74,0 ±7,6), що не відрізняється від відповідних показників у пацієнтів 1-ої групи. Глікемія до операції становила 5,2±1,1 (від 3,3 до 6,6), у 1-шу добу після операції – 7,5±1,6 (від 4,1 до 9,8), у 2‑гу добу – 7,2±2,2 (від 4,0 до 13,0), на 5-ту добу – 5,2±1,3 (4,1 8,2), на 12-ту добу – 4,9±1,0 (3,4 6,6), на 30-ту добу – 4,8±0,7 (від 3,5 до 6,8) ммоль/л, при цьому з 12-ої доби глікемія в жодного пацієнта не перевищувала 6,5 ммоль/л і тому її зв'язок із станом когнітивних функцій уже не був інформативним.

**5.1 Динаміка результатів тесту ММSЕ на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом**

До оперативного втручання цей показник у 2-й групі перебував на рівні 25,4±1,1 бала (таблиця 5.1). У 1-шу добу результати тесту достовірно знизилися до 21,7±1,3 бала (p < 0,05), що становило 0,86±0,07 від вихідного рівня. Зв'язок рівнів MMSE і MMSE/n0 був помірним (r = 0,56±0,12 і 0,48±0,13 відповідно). Помірністю відзначався також зв'язок MMSE і MMSE/n0 з глікемією (r = 0,48±0,13 та 0,40±0,14 відповідно). Зв'язок віку з MMSE був відсутній, хоча перед операцією її сила становила 0,63±0,10, однак зв'язок MMSE/n0 з віком, хоча і слабкий (r = 0,32±0,15), спостерігався

*Таблиця 5.1*

**Результати MMSE (MMSE/n0) у 2‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **25,4±1,1 (1±0)** | **21,7±1,3****(0,86±0,07)** | **22,5±1,4****(0,89±0,07)** | **24,7±1,6****(0,97±0,08)** | **26,2±1,7****(1,03±0,07)** | **26,7±1,7****(1,05±0,07)** |
| **p n/(n-1)** | **p<0,05** | **p>0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** |
| **p n/n0** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** |
| **Зв'язок MMSE** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,56±0,12** | **‑0,53±0,12** | **‑0,46±0,13** | **‑0,05±0,17** | **‑0,10±0,17** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,48±0,13** | **‑0,48±0,13** | **‑0,41±0,14** | **‑0,13±0,17** | **‑0,17±0,17** |
| **Зв'язок MMSE** **із глікемією (r)** | **‑0,48±0,13** | **‑0,51±0,13** | **0,09±0,17** | **‑0,22±0,16** | **‑0,21±0,16** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,40±0,14** | **‑0,48±0,13** | **0,17±0,17** | **0,00±0,17** | **0,03±0,17** |
| **Зв'язок MMSE** **із віком (r)** | **‑0,06±0,17** | **0,00±0,17** | **0,00±0,17** | **‑0,31±0,15** | **‑0,30±0,16** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із віком (r)** | **0,32±0,15** | **0,37±0,15** | **0,34±0,15** | **0,13±0,17** | **0,16±0,17** |

Примітка. Тут і далі: у дужках указано зміни щодо вихідного рівня, p n/(n-1) – достовірність порівняно з попереднім етапом, p n/n0 – достовірність порівняно з вихідним результатом.

На 2-гу добу результат MMSE недостовірно підвищився до 22,5±1,4 бала, що становить 0,89±0,07 вихідного рівня. Сила зв'язку названих показників змінилася несуттєво (таблиця 5.1): між MMSE і тривалістю операції r = 0,53±0,12, між MMSE/n0 і тривалістю операції – 0,48±0,13; між MMSE і глікемією – 0,51±0,13, між MMSE/n0 і глікемією – 0,48±0,13; між MMSE і віком зв'язок відсутній, між MMSE/n0 і віком – помірний (0,37±0,15).

На 5-ту добу результати достовірно покращилися, кількість балів за шкалою MMSE зросла до 24,7±1,6 (0,97±0,08 вихідного рівня), причому цей рівень вже достовірно не відрізнявся від початкового. Зв'язок MMSE і MMSE/n0 з тривалістю операції знизився до 0,46±0,13 і 0,41±0,14 відповідно, з глікемією – зник, а з віком був помірно пов'язаний тільки показник MMSE/n0 (0,34±0,15).

На 12-ту добу результати продовжували достовірно поліпшуватися, досягнувши 26,2±1,7 бала (1,03±0,07 вихідного рівня), що достовірно вище за вихідний рівень. Усі досліджувані зв'язки зникли, проте зафіксовано слабкий негативний зв'язок MMSE з віком (0,31±0,15), тобто з'явилася тенденція до повернення когнітивних функцій до передопераційного стану.

До 30 діб ситуація практично не змінилася (таблиця 3.5), тобто відновлення функцій, тестованих MMSE, під впливом НАу відбувається до 12 діб. При цьому стан цих функцій достовірно кращий за доопераційний рівень і менше залежить від віку, з чого висновуємо, що ефекти НАу більшою мірою виявляються в старших пацієнтів з найгіршим станом когнітивних функцій.

**5.2 Динаміка результатів батареї тестів на лобну дисфункцію на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом**

До оперативного втручання цей показник у 2-й групі був на рівні (14,8±1,8) бали (таблиця 5.2). У 1-шу добу відбулося достовірне зниження результатів БТЛД до 11,6±1,6 (0,79±0,12 вихідного рівня, таблиця 5.2). Зафіксовано стійкий зв'язок БТЛД і БТЛД/n0 із тривалістю операції (r = 0,64±0,10 і 0,65±0,10 відповідно).

На 2 добу БТЛД достовірно підвищився до (12,5±1,3) балів (0,86±0,14 вихідного рівня). Зв'язок тривалості операції з БТЛД і БТЛД/n0 залишалася сильною (r = 0,75±0,07 і 0,61±0,11 відповідно), з глікемією зв'язку не спостерігалося, з віком був пов'язаний тільки БТЛД/n0 (r = 0,62±0,11).

На 5-ту добу тривало достовірне підвищення БТЛД до (14,5±1,4) бали (1,00±0,17 вихідного рівня), що вже не відрізнялося від вихідного рівня. Зберігалися зв'язки між тривалістю операції і БТЛД (r = 0,79±0,06), БТЛД/n0 (r = 0,55±0,12), а також між віком і БТЛД/n0 (r = 0,63±0,10). Інші досліджувані зв'язки зникли.

*Таблиця 5.2*

**Результати БТЛД (БТЛД/n0) у 2‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **14,8±1,8 (1±0)** | **11,6±1,6****(0,79±0,12)** | **12,5±1,3****(0,86±0,14)** | **14,5±1,4****(1,00±0,17)** | **15,9±1,4****(1,09±0,16)** | **16,5±1,3****(1,13±0,16)** |
| **p n/(n-1)** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** |
| **p n/n0** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** |
| **Зв'язок БТЛД** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,64±0,10** | **‑0,75±0,07** | **‑0,79±0,06** | **‑0,23±0,16** | **‑0,18±0,17** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,65±0,10** | **‑0,61±0,11** | **‑0,55±0,12** | **‑0,25±0,16** | **‑0,23±0,16** |
| **Зв'язок БТЛД** **із глікемією (r)** | **‑0,24±0,16** | **‑0,28±0,16** | **0,29±0,16** | **‑0,23±0,16** | **0,03±0,17** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,29±0,16** | **‑0,28±0,16** | **0,15±0,17** | **‑0,04±0,17** | **0,16±0,17** |
| **Зв'язок БТЛД** **із віком (r)** | **‑0,04±0,17** | **0,03±0,17** | **0,10±0,17** | **‑0,19±0,17** | **‑0,25±0,16** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із віком (r)** | **0,55±0,12** | **0,62±0,11** | **0,63±0,10** | **0,54±0,12** | **0,58±0,11** |

На 12-ту добу результати БТЛД достовірно перевищили початкові і становили (15,9±1,4) бали (1,09±0,16 вихідного рівня). Усі досліджувані зв'язки, крім помірного зв'язку віку з БТЛД/n0 (r = 0,54±0,12), зникли.

На 30-ту добу ситуація істотно не змінилася, рівень БТЛД становив (16,5±1,3) бали (1,13±0,16 вихідного рівня).

Отже, під впливом НАу відновлення функцій, тестованих БТЛД, відбулося вже на 5-ту добу, а в подальшому їх рівень підвищувався.

 Вплив тривалості операції і глікемії припинив фіксуватися на 12-ту добу, у старших пацієнтів відновлення було більш істотним.

**5.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом**

Вихідний ТМГ у 2-й групі перебував на рівні (9,1±0,8) бали. На 1-шу добу після операції відбулося достовірне його зниження до (7,8±0,9) бали (0,86±0,09 вихідного рівня, таблиця 5.3). Найсильнішим на цьому етапі був зв'язок між тривалістю операції і ТМГ/n0 (r = 0,74±0,08), ТМГ з тривалістю операції був пов'язаний слабше (r = 0,52±0,13). З віком істотного зв'язку в ТМГ у 2-й групі не спостерігалося протягом усього дослідження, з ТМГ/n0 – тільки в 1-шу добу. З глікемією ТМГ і ТМГ/n0 не були пов'язані на всіх етапах дослідження.

На 2-гу добу ТМГ достовірно підвищився до (8,41±0,6) бали, що було достовірно менше за вихідний рівень (0,93±0,11). Кореляція ТМГ і ТМГ/n0 із тривалістю операції була помірною (r = 0,47±0,13 і 0,49±0,13 відповідно), а ТМГ/n0 з віком – більш вираженою (r = 0,67±0,09).

На 5-ту добу рівень ТМГ відновився (9,0±0,5 бала, 0,99±0,11 вихідного рівня, p > 0,05). Зв'язок ТМГ і ТМГ/n0 з тривалістю операції послаб до 0,38±0,15 і 0,39±0,15 відповідно, ТМГ/n0 з віком – до 0,59±0,11.

На 12-ту добу після операції ТМГ під впливом НАу вже достовірно перевищував вихідний рівень і становив (9,8±0,4) бали (1,08±0,11 вихідного рівня). З усіх досліджуваних зв'язків істотним залишалася тільки зв'язок ТМГ/n0 з віком (r = 0,66±0,10).

На 30-ту добу результати залишалися без змін, динаміка ТМГ в цілому була подібною до динаміки БТЛД.

*Таблиця 5.3*

**Результати ТМГ (ТМГ/n0) у 2‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,1±0,8 (1±0)** | **7,8±0,9****(0,86±0,09)** | **8,41±0,6****(0,93±0,11)** | **9,0±0,5****(0,99±0,11)** | **9,8±0,4****(1,08±0,11)** | **9,8±0,4****(1,08±0,11)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок ТМГ** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,52±0,13** | **‑0,47±0,13** | **‑0,38±0,15** | **‑0,10±0,17** | **‑0,10±0,17** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,74±0,08** | **‑0,49±0,13** | **‑0,39±0,15** | **‑0,24±0,16** | **‑0,24±0,16** |
| **Зв'язок ТМГ** **із глікемією (r)** | **‑0,18±0,17** | **0,29±0,16** | **‑0,09±0,17** | **‑0,39±0,14** | **‑0,06±0,17** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,25±0,16** | **‑0,14±0,17** | **0,07±0,17** | **0,04±0,17** | **0,13±0,17** |
| **Зв'язок ТМГ** **із віком (r)** | **‑0,34±0,15** | **0,06±0,17** | **‑0,14±0,17** | **‑0,06±0,17** | **‑0,06±0,17** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із віком (r)** | **0,22±0,16** | **0,67±0,09** | **0,59±0,11** | **0,66±0,10** | **0,66±0,10** |

**5.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом**

Т5С до операції в 2-й групі дорівнював (9,2±0,6) бали. У 1-шу добу достовірно знизився до (8,0±0,6) бали (0,88±0,09 вихідного рівня, таблиця 5.4), на 2-гу добу не змінився, а на 5-ту добу достовірно підвищився до (8,8±0,5) бали (0,96±0,09 вихідного рівня), залишаючись ще достовірно нижчим, ніж доопераційний рівень. До 12 діб Т5С уже достовірно перевищив початкове значення, збільшившись до (9,5±0,5) бали (1,04±0,09 вихідного рівня). На 30-ту добу істотних змін не відбулося.

Статистично значущий зв'язок глікемії з Т5С і Т5С/n0, а також Т5С з віком відсутній, зв'язок Т5С і Т5С/n0 з тривалістю операції зберігався до 5 діб, поступово зменшуючись від 0,54±0,12 і 0,52±0,12 до 0,35±0,15 і 0,39±0,15 відповідно. Зв'язок Т5С/n0 з віком коливалася від 0,52±0,12 до 0,69±0,09.

Отже, відновлення функцій, тестованих Т5С, відбувалося дещо повільніше, ніж функцій, тестованих попередніми тестами, а з 12-ї доби Т5С так само, як і попередні тести, перевищував вихідний рівень. Напруженість стресорних реакцій на тлі терапії НА на якість виконання Т5С не впливала.

*Таблиця 5.4*

**Результати Т5С (Т5С/n0) у 2‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,2±0,6 (1±0)** | **8,0±0,6****(0,88±0,09)** | **8,1±0,5****(0,88±0,09)** | **8,8±0,5****(0,96±0,09)** | **9,5±0,5****(1,04±0,09)** | **9,7±0,5****(1,06±0,09)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок Т5С** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,54±0,12** | **‑0,47±0,13** | **‑0,35±0,15** | **0,22±0,16** | **‑0,02±0,17** |
| **Зв'язок Т5С/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,52±0,12** | **‑0,40±0,14** | **‑0,39±0,15** | **‑0,03±0,17** | **‑0,18±0,17** |
| **Зв'язок Т5С** **із глікемією (r)** | **‑0,08±0,17** | **‑0,14±0,17** | **‑0,10±0,17** | **‑0,36±0,15** | **‑0,09±0,17** |
| **Зв'язок Т5С/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,14±0,17** | **‑0,25±0,16** | **‑0,01±0,17** | **‑0,07±0,17** | **0,04±0,17** |
| **Зв'язок Т5С із віком (r)** | **0,00±0,17** | **0,25±0,16** | **‑0,12±0,17** | **‑0,15±0,17** | **‑0,21±0,16** |
| **Зв'язок Т5С/n0 із віком (r)** | **0,54±0,12** | **0,69±0,09** | **0,52±0,12** | **0,60±0,11** | **0,56±0,12** |

**5.5 Динаміка результатів проби Шульте на тлі терапії комбінацією ноотропа з антиоксидантом**

До операції час виконання ПШ становив у 2-й групі (46,5±6,4) с. (таблиця 5.5). У 1-шу добу час виконання проби достовірно збільшився до 53,6±5,8 (1,17±0,19 вихідного рівня), на 2-гу добу практично не змінився (52,1 с. ±4,5 с. або 1,14±0,18 вихідного рівня), а до 5 діб повернувся до вихідного рівня (46,8 с. ± 4,5 с, або 1,03±0,18 вихідного рівня). Далі цей показник суттєво не змінювався (таблиця 5.5) і до 30 діб дорівнював (44,6±4,7) с. (0,97±0,15 вихідного рівня), достовірно не відрізняючись від вихідного рівня.

*Таблиця 5.5*

**Результати ПШ (ПШ/n0) у 2‑й групі (с., M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **46,5±6,4 (1±0)** | **53,6±5,8****(1,17±0,19)** | **52,1±4,5****(1,14±0,18)** | **46,8±4,5****(1,03±0,18)** | **45,9±5,0****(1,00±0,16)** | **44,6±4,7****(0,97±0,15)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **Зв'язок ПШ** **із тривалістю операції (r)** | **0,40±0,14** | **0,39±0,15** | **0,38±0,15** | **0,01±0,17** | **‑0,06±0,17** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із тривалістю операції (r)** | **0,30±0,16** | **0,24±0,16** | **0,22±0,16** | **0,04±0,17** | **0,01±0,17** |
| **Зв'язок ПШ** **із глікемією (r)** | **0,08±0,17** | **0,10±0,17** | **‑0,21±0,16** | **0,00±0,17** | **‑0,39±0,14** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із глікемією (r)** | **0,25±0,16** | **0,16±0,17** | **‑0,03±0,17** | **‑0,05±0,17** | **‑0,04±0,17** |
| **Зв'язок ПШ із віком (r)** | **0,14±0,17** | **0,23±0,16** | **0,05±0,17** | **0,32±0,15** | **0,36±0,15** |
| **Зв'язок ПШ/n0 із віком (r)** | **‑0,60±0,11** | **‑0,58±0,11** | **‑0,59±0,11** | **‑0,50±0,13** | **‑0,49±0,13** |

З усіх досліджуваних зв'язків певне значення мали тільки помірний зв'язок ПШ з тривалістю операції до 5 діб (r знижувався від 0,40±0,14 до 0,38±0,15) і помірний зв'язок ПШ/n0 з віком протягом усього дослідження (r знижувався від 0,60±0,11 до 0,49±0,13), тобто НА гальмував вплив тривалості операції і стресорних реакцій на ПШ, меншою мірою зачіпаючи вікові особливості когнітивних функцій.

**5.6 Комплексна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції комбінацією ноотропа з антиоксидантом після операції та анестезії тіопентал-натрієм у геронтологічних хворих**

До операції ΣКД у пацієнтів 2-ї групи був значним і становив 0,67±0,28 На 1-шу добу після операції він посилився до 1,28±0,27, причому тільки в 6 (17,6%) пацієнтів він залишався істотним (1 < ΣКД < 0,5), а в решти 28 (82,4%) став важким (ΣКД < 1). Найбільший вплив на ΣКД на цьому етапі мала тривалість операції (r = 0,66±0,10).

На 2-гу добу ΣКД достовірно підвищився до 1,12±0,20, кількість хворих з істотним дефіцитом збільшилася до 9 (26,5%), а з важким зменшилася до 25 (73,5%). Зв'язок ΣКД з тривалістю операції залишався вираженим (r = 0,71±0,09).

До 5 діб ΣКД вже не відрізнявся від початкового (0,77±0,20), у 2 (5,9%) хворих когнітивний дефіцит став помірним (0,5 < ΣКД < 0,25), кількість пацієнтів з істотним дефіцитом збільшилася до 27 (79,4%) за рахунок кількості хворих з тяжким дефіцитом, яких залишилося тільки 5 (14,7%). Зв'язок ΣКД з тривалістю операції залишався вираженим (r = 0,68±0,09).

На 12-ту добу під впливом НАу ΣКД достовірно перевищив вихідний рівень (0,48±0,20). У жодного хворого вже не було зафіксовано важкий когнітивний дефіцит, тільки в 10 (29,4%) він був істотним, у решти 24 (70,6%) пацієнтів – помірним. Значущих зв'язків ΣКД з тривалістю операції та віком вже не спостерігалося.

На 30-ту добу тривало зниження ΣКД, досягнувши 0,40±0,20, що достовірно вище за вихідний рівень. У 5 (14,7%) хворих ΣКД досяг норми, у 19 (55,9%) дефіцит був помірним і в тих же 10 (29,4%) пацієнтів, що й на попередньому етапі, залишався істотним (8 з них старше 75 років, двом – 61 і 63 роки).

*Таблиця 5.6*

**ΣКД на етапах дослідження в 2‑й групі (M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **‑0,67±0,28** | **‑1,28±0,27** | **‑1,12±0,20** | **‑0,77±0,20** | **‑0,48±0,20** | **‑0,40±0,20** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок ΣКД****із тривалістю операції (r)** | **‑0,66±0,10** | **‑0,71±0,09** | **‑0,68±0,09** | **‑0,07±0,17** | **‑0,11±0,17** |
| **Зв'язок ΣКД****із глікемією (r)** | **‑0,25±0,16** | **‑0,35±0,15** | **0,12±0,17** | **‑0,33±0,15** | **‑0,01±0,17** |
| **Зв'язок ΣКД****із віком (r)** | **‑0,16±0,17** | **0,05±0,17** | **‑0,04±0,17** | **‑0,28±0,16** | **‑0,30±0,16** |
| **Кількість хворих із ΣКД 0–‑0,25** | **0** | **0** | **0** | **0** | **5** **(14,7 %)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,25–‑0,5** | **0** | **0** | **2** **(5,9 %)** | **24** **(70,6 %)** | **19** **(55,9 %)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,5–‑1** | **6** **(17,6 %)** | **9** **(26,5 %)** | **27** **(79,4 %)** | **10** **(29,4 %)** | **10** **(29,4 %)** |
| **Кількість хворих із ΣКД <‑1** | **28** **(82,4 %)** | **25** **(73,5 %)** | **5** **(14,7 %)** | **0** | **0** |

Отже, НА не тільки прискорює відновлення когнітивних функцій після ургентних операцій на черевній порожнині в геронтологічних хворих, але й підвищує їх рівень з 12 доби проведеної терапії. З цього ж моменту зникає зв'язок стану когнітивних функцій з тривалістю операції. Істотного зв'язку з віком не простежено взагалі, хоча до операції він спостерігався.

Докладно результати цього етапу нашого дослідження представлено в таблиці 5.6 в кінці підрозділу [141-143].

**РОЗДІЛ 6**

**РЕЗУЛЬТАТИ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ВІТАМІННО-АНТИОКСИДАНТНИМ КОМПЛЕКСОМ**

Ефективність корекції ПОКД ВАКом було вивчено в 36 геронтологічних пацієнтів (3-тя група) з гострою хірургічною патологією, яким до стандартної післяопераційної терапії було додано ВАК за описаною вище схемою. Тривалість операції в 3-й групі становила (129,0±81,0) хв. (40–390), вік пацієнтів (72,0±7,4) року (60–86), що не відрізняється від відповідних показників у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп. Глікемія до операції становила (5,6±1,3) ммоль/л (від 4,2 до 9,5), у 1-шу добу після операції – (7,3±2,8) ммоль/л (від 3,2 до 12,2), при цьому у 24 (66,7%) хворих вона була вищою за 6,5 ммоль/л, у 2-гу добу – (6,3±2,2) ммоль/л (від 3,5 до 10,1), і в 10 (27,8%) хворих вона була вищою за 6,5 ммоль/л. На 5-ту добу глікемія нормалізувалася в усіх пацієнтів і становила (5,1±0,9) ммоль/л (від 3,6 до 6,5), на 12-ту добу – (5,0±0,7) ммоль/л (від 3,5 до 5,8), на 30-ту добу – (4,9±0,5) ммоль/л (від 4,1 до 5,5). Починаючи з 5-ї доби в жодного з пацієнтів глікемія не перевищувала 6,5 ммоль/л, що позбавляло цінності її коефіцієнт кореляції із станом когнітивних функцій.

**6.1 Динаміка результатів тесту ММSЕ на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом**

Результат MMSE до операції в 3-й групі перебував на рівні (25,5±1,7) бали (таблиця 6.1). У 1-шу добу достовірно знизився до (21,6±1,8) бали (0,85±0,09 вихідного рівня). Вагому роль, хоч і не настільки значну, як у 1-й групі, у цьому зниженні відіграла тривалість операції (з MMSE r = 0,57±0,11, з MMSE/n0 r = 0,49±0,13), а вік незначною мірою перешкоджав відносним змінам (з MMSE/n0 r = 0,32±0,15). Зв'язок із глікемією відсутній, незважаючи на те, що приблизно в половини хворих спостерігалася гіперглікемія, не пов'язана з цукровим діабетом.

На 2-гу добу показник MMSE достовірно підвищився до (22,8±1,6) бали (0,90±0,08 вихідного рівня). На цьому етапі тривалість операції вже не мала жодного впливу на зміни MMSE і MMSE/n0, тоді як зв'язок віку з MMSE/n0 посилився (r = 0,50±0,12).

*Таблиця 6.1*

**Результати MMSE (MMSE/n0) у 3‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **25,5±1,7 (1±0)** | **21,6±1,8****(0,85±0,09)** | **22,8±1,6****(0,90±0,08)** | **25,4±1,6****(1,00±0,09)** | **27,1±0,8****(1,07±0,08)** | **27,8±0,9****(1,09±0,08)** |
| **p n/(n-1)** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** |
| **p n/n0** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** |
| **Зв'язок MMSE** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,57±0,11** | **0,11±0,16** | **0,11±0,16** | **0,30±0,15** | **0,13±0,16** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,49±0,13** | **0,05±0,17** | **0,05±0,17** | **0,08±0,17** | **0,03±0,17** |
| **Зв'язок MMSE** **із глікемією (r)** | **0,09±0,17** | **‑0,02±0,17** | **0,18±0,16** | **‑0,19±0,16** | **0,06±0,17** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із глікемією (r)** | **0,04±0,17** | **‑0,03±0,17** | **0,03±0,17** | **‑0,18±0,16** | **‑0,05±0,17** |
| **Зв'язок MMSE** **із віком (r)** | **‑0,15±0,16** | **0,02±0,17** | **‑0,10±0,17** | **0,09±0,17** | **‑0,16±0,16** |
| **Зв'язок MMSE/n0** **із віком (r)** | **0,32±0,15** | **0,50±0,12** | **0,47±0,13** | **0,66±0,09** | **0,59±0,11** |

Примітка. Тут і далі: у дужках указано зміни щодо вихідного рівня, p n/(n-1) – достовірність порівняно з попереднім етапом, p n/n0 – достовірність порівняно з вихідним результатом.

На 5-ту добу MMSE повернувся до вихідного рівня – (25,4±1,6) бали (1,00±0,09 вихідного рівня, p < 0,05), підвищення рівня порівняно з попереднім етапом продовжувало корелювати з віком (r = 0,47±0,13).

На 12-ту добу результат MMSE достовірно перевершив вихідний рівень, збільшившись до 27,1±0,8 бала (1,07±0,08 вихідного рівня), як і раніше, більш істотне підвищення спостерігалося в старших хворих (між MMSE/n0 і віком r = 0,66±0,09).

До 30-ї доби істотних змін досліджуваних показників не відбулося.

Отже, застосування ВАКу нівелювало вплив напруженості стресорних реакцій та зменшило вплив тривалості операції на стан функцій, тестованих MMSE. Вплив ВАКу більшою мірою виявився в старших хворих.

**6.2 Динаміка результатів батареї тестів на лобну дисфункцію на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом**

Результат БТЛД до операції в 3-й групі пацієнтів становив (15,1±1,5) бали. На 1-шу добу достовірно знизився до (11,8±1,2) бали (0,79±0,11 вихідного рівня) за рахунок впливу тривалості операції (r = 0,48±0,13 і 0,45±0,13 відповідно до БТЛД і БТЛД/n0). Менші зміни БТЛД мали місце в старших пацієнтів (між віком і БТЛД/n0 r = 0,58±0,11).

На 2-гу добу результат БТЛД достовірно підвищився до (12,9±1,3) бали (0,86±0,12 вихідного рівня). На цьому етапі було виявлено негативний зв'язок глікемії з результатом тестування (r = 0,41±0,14 та 0,40±0,14 відповідно до БТЛД і БТЛД/n0), водночас позитивний зв'язок БТЛД/n0 з віком зберігався (r = 0,50±0,13).

До 5-ї доби результат БТЛД припинив відрізнятися від вихідного, досягнувши (15,0±1,1) бали (1,01±0,13 вихідного рівня). Позитивний зв'язок БТЛД/n0 з віком зберігався і на цьому етапі (r = 0,56±0,11).

На 12-ту добу результат БТЛД достовірно перевищив вихідний і становив 16,4±0,7 бала (1,10±0,12 вихідного рівня). Ступінь поліпшення результату досі корелював з віком (r = 0,67±0,09).

На 30-ту добу достовірних змін порівняно з попереднім етапом не зафіксовано.

*Таблиця 6.2*

**Результати БТЛД (БТЛД/n0) у 3‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **15,1±1,5 (1±0)** | **11,8±1,2****(0,79±0,11)** | **12,9±1,3****(0,86±0,12)** | **15,0±1,1****(1,01±0,13)** | **16,4±0,7****(1,10±0,12)** | **17,1±0,7****(1,14±0,13)** |
| **p n/(n-1)** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** |
| **p n/n0** | **p<0,05** | **p<0,05** | **p>0,05** | **p<0,05** | **p<0,05** |
| **Зв'язок БТЛД** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,48±0,13** | **‑0,08±0,17** | **0,31±0,15** | **0,19±0,16** | **0,12±0,16** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,45±0,13** | **‑0,17±0,16** | **0,04±0,17** | **‑0,08±0,17** | **‑0,10±0,16** |
| **Зв'язок БТЛД** **із глікемією (r)** | **0,08±0,17** | **‑0,41±0,14** | **0,04±0,17** | **‑0,56±0,11** | **‑0,40±0,14** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із глікемією (r)** | **0,04±0,17** | **‑0,40±0,14** | **‑0,13±0,16** | **‑0,23±0,16** | **‑0,27±0,15** |
| **Зв'язок БТЛД** **із віком (r)** | **0,10±0,16** | **‑0,02±0,17** | **0,02±0,17** | **0,04±0,17** | **0,11±0,16** |
| **Зв'язок БТЛД/n0** **із віком (r)** | **0,58±0,11** | **0,50±0,13** | **0,56±0,11** | **0,67±0,09** | **0,70±0,09** |

Отже, у цілому динаміка результатів БТЛД у 3-й групі була подібною до динаміки MMSE, однак, на відміну від останньої, на динаміці результатів БТЛД певною мірою позначилася напруженість стресорних реакцій (2-га доба).

**6.3 Динаміка результатів тесту малювання годинника на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом**

До операції ТМГ в 3-й групі виконувався на (9,2±0,9) бали. На 1-шу добу якість виконання тесту достовірно погіршилася до (8,1±0,7) бали (0,89±0,08 вихідного рівня). Певний вплив на ступінь погіршення мала тривалість операції (ТМГ/n0 r = -0,46±0,13). Старші пацієнти продемонстрували гірший результат (r = -0,52±0,12), але ступінь погіршення був вищим у молодших хворих, хоча цей зв'язок і виявився слабким (з ТМГ/n0 r = 0,31±0,15).

*Таблиця 6.3*

**Результати ТМГ (ТМГ/n0) у 3‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,2±0,9 (1±0)** | **8,1±0,7****(0,89±0,08)** | **8,4±0,5****(0,93±0,12)** | **9,6±0,5****(1,06±0,14)** | **9,8±0,4****(1,08±0,14)** | **9,6±0,5****(1,06±0,11)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок ТМГ** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,20±0,16** | **0,01±0,17** | **0,46±0,13** | **0,34±0,15** | **0,32±0,15** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,46±0,13** | **‑0,20±0,16** | **‑0,04±0,17** | **‑0,11±0,16** | **‑0,12±0,16** |
| **Зв'язок ТМГ** **із глікемією (r)** | **0,27±0,15** | **0,08±0,17** | **‑0,03±0,17** | **‑0,12±0,16** | **0,21±0,16** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із глікемією (r)** | **0,18±0,16** | **‑0,02±0,17** | **0,08±0,17** | **0,02±0,17** | **‑0,35±0,15** |
| **Зв'язок ТМГ** **із віком (r)** | **‑0,52±0,12** | **‑0,02±0,17** | **0,10±0,16** | **0,08±0,17** | **‑0,40±0,14** |
| **Зв'язок ТМГ/n0** **із віком (r)** | **0,31±0,15** | **0,58±0,11** | **0,63±0,10** | **0,65±0,10** | **0,55±0,12** |

На 2-гу добу результат несуттєво покращився і становив (8,4±0,5) бали (0,93±0,12 вихідного рівня). Поліпшення відбулося за рахунок старших пацієнтів (з ТМГ/n0 r = 0,58±0,11) і не залежало від тривалості операції.

До 5-ї доби ТМГ став виконуватися достовірно краще, ніж до операції, – на (9,6±0,5) бали (1,06±0,14) вихідного рівня. Таке поліпшення великою мірою відбулося завдяки старшим пацієнтам (з ТМГ/n0 r = 0,63±0,10).

На 12-ту і 30-ту добу всі досліджувані показники достовірно не змінилися (таблиця 6.3). Отримані дані показують, що здатність якісно виконувати ТМГ під впливом ВАКу відновлюється швидше, ніж здатність виконувати БТЛД і MMSE.

**6.4 Динаміка результатів тесту 5 слів на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом.**

До операції Т5С у 3-й групі виконувався на рівні (9,2±0,7) бали. У 1-шу добу цей рівень достовірно знизився до (7,9±0,6) бали (0,86±0,07 вихідного), здебільшого під впливом тривалості операції (з Т5С/n0 r = 0,63±0,10).

На 2-гу добу якість виконання тесту достовірно покращилася до (8,3±0,5) бали (0,91±0,08 вихідного рівня), більшою мірою в старших пацієнтів (з Т5С/n0 r = 0,54±0,12).

На 5-ту добу результат Т5С достовірно перевищив початковий рівень, становлячи (9,4±0,6) бали (1,02±0,07 вихідного). Поліпшення значною мірою відбувалося за рахунок старших пацієнтів (з Т5С/n0 r = 0,52±0,12).

На 12-ту добу результат продовжував достовірно поліпшуватися і досяг рівня (9,8±0,4) бали (1,07±0,08 вихідного), здебільшого за рахунок старших пацієнтів (з Т5С/n0 r = 0,64±0,10). На 30-ту добу жодних суттєвих змін не зафіксовано.

Отже, з отриманих результатів стає очевидно, що зміни динаміки ТМГ і Т5С під впливом ВАКу є подібними.

*Таблиця 6.4*

**Результати Т5С (Т5С/n0) у 3‑й групі (бали, M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **9,2±0,7 (1±0)** | **7,9±0,6****(0,86±0,07)** | **8,3±0,5****(0,91±0,08)** | **9,4±0,6****(1,02±0,07)** | **9,8±0,4****(1,07±0,08)** | **9,8±0,4****(1,07±0,09)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок Т5С** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,39±0,14** | **0,01±0,17** | **0,26±0,16** | **0,26±0,16** | **0,21±0,16** |
| **Зв'язок Т5С/n0** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,63±0,10** | **‑0,27±0,15** | **‑0,11±0,16** | **‑0,17±0,16** | **‑0,18±0,16** |
| **Зв'язок Т5С** **із глікемією (r)** | **‑0,05±0,17** | **0,10±0,16** | **0,19±0,16** | **0,04±0,16** | **0,12±0,16** |
| **Зв'язок Т5С/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,09±0,17** | **0,07±0,17** | **0,22±0,16** | **0,25±0,16** | **‑0,20±0,16** |
| **Зв'язок Т5С** **із віком (r)** | **‑0,43±0,14** | **‑0,21±0,16** | **‑0,30±0,15** | **‑0,27±0,15** | **‑0,20±0,16** |
| **Зв'язок Т5С/n0** **із віком (r)** | **0,25±0,16** | **0,54±0,12** | **0,52±0,12** | **0,64±0,10** | **0,61±0,11** |

**6.5 Динаміка результатів проби Шульте на тлі терапії вітамінно-антиоксидантним комплексом**

До операції ПШ пацієнтами 3-ї групи виконувалася за (46,2±7,2) с. (таблиця 6.5). У 1-шу добу результат достовірно погіршився до (54,0±6,8) с. (1,19±0,19 вихідного рівня). Певну роль у цьому погіршенні відіграла тривалість операції (r = 0,40±0,14 сек. ПШ і 0,46±0,13 з ПШ/n0). У старших пацієнтів зміни були виражені менше (з ПШ/n0 r = 0,58±0,11). Глікемія в цих змінах істотного значення не мала.

На 2-гу добу результат недостовірно покращився до (51,6±7,3) с. (1,14±0,19 вихідного рівня). З результатами на цьому етапі певною мірою було пов'язано тільки вік (з ПШ/n0 r = 0,55±0,12).

До 5-ї доби швидкість виконання ПШ повернулася до початкового рівню (46,1 с. ± 6,4 сек., 1,01±0,16 вихідного рівня). Певний зв'язок з результатом продовжував спостерігатися з віком (з ПШ/n0 r = 0,48±0,13).

На 12-ту добу результати недостовірно покращилися до (43,0±6,8) с. (0,95±0,17 вихідного рівня), вплив віку на цьому етапі зменшився (з ПШ/n0 r = 0,45±0,13).

*Таблиця 6.5*

**Результати ПШ (ПШ/n0) у 3‑й групі (с., M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **46,2±7,2 (1±0)** | **54,0±6,8****(1,19±0,19)** | **51,6±7,3****(1,14±0,19)** | **46,1±6,4****(1,01±0,16)** | **43,0±6,8****(0,95±0,17)** | **40,7±7,1****(0,89±0,17)** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **>0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок ПШ** **із тривалістю операції (r)** | **0,40±0,14** | **0,26±0,16** | **‑0,05±0,17** | **0,00±0,17** | **‑0,05±0,17** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із тривалістю операції (r)** | **0,46±0,13** | **0,35±0,15** | **0,09±0,17** | **0,10±0,16** | **0,06±0,17** |
| **Зв'язок ПШ** **із глікемією (r)** | **‑0,34±0,15** | **‑0,39±0,14** | **‑0,23±0,16** | **‑0,19±0,16** | **‑0,17±0,16** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із глікемією (r)** | **‑0,12±0,16** | **‑0,03±0,17** | **‑0,01±0,17** | **0,04±0,17** | **0,10±0,17** |
| **Зв'язок ПШ****із віком (r)** | **0,24±0,16** | **0,20±0,16** | **0,30±0,15** | **0,25±0,16** | **0,24±0,16** |
| **Зв'язок ПШ/n0** **із віком (r)** | **‑0,58±0,11** | **‑0,55±0,12** | **‑0,48±0,13** | **‑0,45±0,13** | **‑0,43±0,14** |

До 30-ї доби швидкість виконання ПШ достовірно перевищила початковий рівень, хоч і не досягла норми (40,7 с. ± 7,1 с., 0,89±0,17 вихідного рівня). Вплив віку був незначним (з ПШ/n0 r = 0,43±0,14).

Отже, застосування ВАКу сприяло значному збільшенню швидкості виконання ПШ до 30-ї доби порівняно з доопераційним рівнем, хоч нормальних значень вона так і не досягла.

**6.6 Комплексна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції вітамінно-антиоксидантним комплексом після операції та анестезії тіопентал-натрієм у геронтологічних хворих**

До операції ΣКД у пацієнтів 3-ї групи був значним і становив 0,65±0,28 (таблиця 6.6), що достовірно не відрізнялося від результатів попередніх двох груп. На 1-шу добу після операції він посилився до 1,26±0,22, причому тільки у 2 (5,6%) пацієнтів він був вираженим (0,5 <ΣКД < 1), а в решти 34 (94,4%) він був важким (ΣКД < 1). Найбільшу роль у зниженні ΣКД відіграла тривалість операції (r = 0,59±0,11) і незначну – вік (r = 0,36±0,14).

На 2-гу добу ΣКД достовірно підвищився до 1,06±0,17, залишаючись у середньому все ще важким, проте кількість пацієнтів з тяжким дефіцитом знизилася до 25 (69,4%), а з вираженим – збільшилося до 11 (30,6%). Зв'язок із тривалістю операції, глікемією та віком на цьому етапі був відсутній.

До 5-ї доби після операції ΣКД вже був достовірно вищим за доопераційний рівень – 0,59±0,16, у 10 (27,8%) пацієнтів він перебував на рівні між 0,25 і 0,5, у 25 (69,4%) – між 0,5 і 1, тільки в 1 (2,8%) – був нижчим за 1. Виявлено позитивний зв'язок між тривалістю операції і ΣКД (r = 0,40±0,14), тобто ВАК мав більший вплив при більш важкому когнітивному дефіциті, пов'язаному з більш тривалими операціями.

*Таблиця 6.6*

**ΣКД на етапах дослідження в 3‑й групі (M±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **До операції** | **1-ша доба** | **2-га доба**  | **5-та доба** | **12-та доба** | **30-та доба** |
| **‑0,65±0,28** | **‑1,26±0,22** | **‑1,06±0,17** | **‑0,59±0,16** | **‑0,37±0,11** | **‑0,31±0,11** |
| **p n/(n-1)** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **p n/n0** | **<0,05** | **<0,05** | **>0,05** | **<0,05** | **<0,05** |
| **Зв'язок ΣКД** **із тривалістю операції (r)** | **‑0,59±0,11** | **‑0,09±0,17** | **0,40±0,14** | **0,38±0,14** | **0,34±0,15** |
| **Зв'язок ΣКД** **із глікемією (r)** | **‑0,20±0,16** | **0,21±0,16** | **0,01±0,17** | **0,20±0,16** | **‑0,18±0,10** |
| **Зв'язок ΣКД** **із віком (r)** | **‑0,36±0,14** | **‑0,13±0,16** | **‑0,20±0,16** | **‑0,16±0,16** | **‑0,39±0,14** |
| **Кількість хворих із ΣКД 0–‑0,25** | **0** | **0** | **0** | **2****(5,6 %)** | **10****(27,8 %)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,25–‑0,5** | **0** | **0** | **10****(27,8 %)** | **29****(80,6 %)** | **23****(63,9 %)** |
| **Кількість хворих із ΣКД ‑0,5–‑1** | **2****(5,6 %)** | **11****(30,6 %)** | **25****(69,4 %)** | **5****(13,9 %)** | **3****(8,3 %)** |
| **Кількість хворих із** **ΣКД <‑1** | **34****(94,4 %)** | **25****(69,4 %)** | **1****(2,8 %)** | **0** | **0** |

На 12-ту добу ΣКД продовжував достовірно підвищуватися до 0,37±0,11, причому у 2 (5,6%) пацієнтів когнітивний дефіцит був відсутній, у 29 (80,6%) він був помірним і тільки в 5 (13,9%) – вираженим. Важкого дефіциту не спостерігалося в жодного пацієнта.

До 30-ї доби когнітивний дефіцит ще достовірно зменшився до 0,31±0,11, у 10 (27,8%) він був відсутній узагалі, у 23 був помірним і тільки в 3 (8,3%) – вираженим.

Отже, ВАК швидше, ніж НА, відновлює рівень когнітивних функцій (на 5-ту добу проти 12-ї доби). А також при застосуванні ВАКу не виявлено випадків збудження ЦНС [141-143].

**РОЗДІЛ 7**

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОРЕКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ КОМБІНАЦІЄЮ НООТРОПА З АНТИОКСИДАНТОМ І ВІТАМІННО-АНТИОКСИДАНТНИМ КОМПЛЕКСОМ У ГЕРОНТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ НЕВІДКЛАДНИХ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ**

Як було показано в Розділі 3, у геронтологічних хворих уже в передопераційний період мав місце певний когнітивний дефіцит (ΣКД = 0,67±0,28), який визначався, насамперед, віком і не залежав від рівня напруженості стресорних реакцій, тобто вікові особливості впливали на стан когнітивних функцій значною мірою, що не могло бути суттєво змінено навіть стресовою ситуацією.

При дослідженні впливу оперативного втручання та загальної анестезії на стан когнітивних функцій без застосування когнітив-зберігаючих і когнітив-відновлюючих заходів (Розділ 4) ми встановили, що в ранньому післяопераційному періоді основним чинником, який визначає ступінь ПОКД, є тривалість оперативного втручання, вплив якої, хоч і поступово спадний, простежується аж до 30-ї доби після операції. У перші 2 доби рівень глікемії також був істотно пов'язаний з ΣКД, але потім, із зниженням глікемії, її вплив на стан когнітивних функцій нівелювався.

Вік, який до операції був єдиним фактором визначення рівня когнітивних функцій, після операції поступився цією роллю тривалості операції і припинив істотно впливати на ΣКД (у післяопераційний період коефіцієнт кореляції віку з ΣКД не перевищував 0,31±0,18). При цьому зв'язок віку з ΣКД став слабко позитивним, тобто в молодших пацієнтів розвивалася більш важка ПОКД, ніж у старших, хоча слабкість зв'язку не дає нам змоги зробити однозначний висновок. Однак зв'язок віку із ступенем змін окремих складників ΣКД був значним, що продемонстровано в Розділі 4.

У Розділах 5 і 6 було представлено результати вивчення впливу НАу і ВАКу на стан когнітивних функцій у післяопераційний період. У цьому розділі ми проводимо порівняння здатності цих двох препаратів коригувати ПОКД.

**7.1 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати ММSЕ в післяопераційному періоді**

До операції результати MMSE у всіх групах не різнилися між собою і в кожного пацієнта прийняті за 1.

Рис. 7.1. Ступінь змін MMSE на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів.

На 1-шу добу після операції в 1-й групі, де не застосовувалися когнітив-зберігаючі та когнітив-відновлюючі заходи, відбулося значне падіння рівня MMSE до 0,77±0,11 від вихідного (рис. 7.1), що достовірно відрізняється від результатів, отриманих у 2-й (НА) і 3-й (ВАК) групах (відповідно 0,86±0,07 і 0,85±0,09 від вихідного рівня).

На 2-гу добу в 1-й групі MMSE/n0 не змінився (0,78±0,09), а в 2-й і 3-й групах достовірно й однаково підвищився (0,89±0,07 і 0,90±0,09 відповідно).

На 5-ту добу результати MMSE достовірно підвищувалися у всіх групах із збереженням характеру відмінностей, при цьому в 2-й і 3-й групах було досягнуто вихідного рівня результатів тесту.

До 12-ї доби значення MMSE/n0 у всіх групах достовірно відрізнялися між собою (0,89±0,09, 1,03±0,07 і 1,07±0,08 відповідно в 1-й, 2-й і 3-й групах), у 1-й групі результати не досягли вихідних, а в 2-й і 3-й групах достовірно перевищували їх.

На 30-ту добу результати, як і раніше, достовірно відрізнялися в усіх групах (0,95±0,09, 1,05±0,07 і 1,09±0,08 відповідно в 1-й, 2-й і 3-й групах). У 1-й групі так і не було досягнуто вихідного рівня тесту, а в 2-й і 3-й групах результати тесту MMSE були достовірно кращими за вихідні.

Характер залежностей результатів MMSE від тривалості операції, глікемії та віку різнився в різних групах (рис. 7.2). Так, у 1-й групі тривалість операції впливала на результати MMSE протягом усього періоду спостереження, тоді як у 2-й групі цей зв'язок був слабшим і після 5-ї доби зник узагалі, а в 3-й групі він був відсутній уже на 2-гу добу [144].

Глікемія помірно впливала на результати MMSE тільки протягом 2-ї доби і тільки в 1-й і 2-й групах.

Рис. 7.2. Кореляції тривалості операції, глікемії та віку з MMSE/n0. Тут і надалі більший ступінь затемнення ділянок діаграми відповідає меншій силі зв’язків.

Вплив віку на MMSE/n0 було найсильнішим у 1-й групі, причому чим старший пацієнт, тим менше його результат змінювався порівняно з вихідним, тобто з віком зменшується пластичність когнітивних функцій. У пацієнтів 2-ї і 3-ї груп кореляція з віком також була позитивною, але більш слабкою, хоч у 3-й групі на 12-ту добу вона виявилася сильнішою, ніж у 1-й групі, а на 30-ту добу дорівнювала силі зв'язку в 1-й групі. Очевидно, це пов'язано з тим, що в старших пацієнтів функції, досліджувані MMSE, під впливом ВАКу поліпшуються більшою мірою, вплив же НАу від віку не залежить [144].

Отже, в післяопераційному періоді дефіцит функцій, тестованих MMSE, достовірно зменшується під впливом НАу і ВАКу, причому з 12-ї доби ефект ВАКу достовірно перевершує ефект НАу. НА меншою мірою, а ВАК – більшою знижують вплив тривалості операції на результати MMSE; ВАК нівелює зв'язок глікемії з MMSE і на 12-ту добу певною мірою прискорює відновлення результатів MMSE у старших пацієнтів.

**7.2 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати батареї тестів на лобну дисфункцію у післяопераційному періоді**

До операції результати БТЛД у всіх групах не різнилися між собою і в кожного пацієнта були прийняті за 1.

На 1-шу добу після операції в 1-й групі результати БТЛД значно погіршилися до 11,2±1,5 бала (0,78±0,13 вихідного рівня, рис. 7.3). Такою ж мірою знизилися результати в 2-й і 3-й групах (11,6 бали ±1,6 бали і 11,8 бали ±1,2 бали, або 0,79±0,12 і 0,79±0,11 вихідного рівня відповідно).

На 2-гу добу в 1-й групі результати залишилися тими ж (11,3 бали ±1,0 бали, 0,78±0,13 вихідного рівня). В інших групах результати БТЛД були достовірно кращими і не різнилися між собою (14,5 бали±1,4 бали та 15,0 бали ±1,1 бали, 0,86±0,14 і 0,86±0,12 вихідного рівня відповідно в 2-й і 3-й групах).

Рис. 7.3. Ступінь змін БТЛД на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів.

На 5-ту добу результати БТЛД достовірно покращилися в усіх групах, але в 1-й вони були раніше достовірно гіршими від вихідного рівня (12,5 бали ±1,1 бали, 0,87±0,11 вихідного рівня), а в 2-й і 3-й групах вони досягли його (14,5 бали ±1,4 бали та 15,0 бали ±1,1 бали, 1,00±0,17 та 1,01±0,13 вихідного рівня відповідно).

До 12-ї доби характер змін залишався тим самим: достовірне зростання результатів відзначалося в усіх групах, але в 1-й вихідного рівня як і раніше не було досягнуто (13,4 бали ±1,6 бали, 0,93±0,14 вихідного рівня), а в інших групах він був достовірно збільшений (15,9 бали ± 1,4 бали і 16,4 бали ± 0,7 бали, 1,09±0,16 і 1,10±0,12 вихідного рівня відповідно в 2-й і 3-й групах) однаковою мірою.

На 30-ту добу описані тенденції тривали, тільки до цього етапу в 1-й групі було досягнуто вихідного рівня (14,4 бали ± 1,8 бали, 1,00±0,16 вихідного рівня), у 2-й і 3-й групах результати достовірно не змінилися і не розрізнялися між собою (16,5 бали ± 1,3 бали та 17,1 бали ±0,7 бали, 1,13±0,16 та 1,14±0,13 вихідного рівня відповідно).

Характер залежностей результатів БТЛД від тривалості операції, глікемії та віку був різним у різних групах (рис. 7.4).

Вплив тривалості операції був найбільшим у 1-й групі, де він ослаб тільки до 30-ї доби. Таким же цей вплив до 5-ї доби був і в 2-й групі, а потім більше не виявлявся. У 3-й групі незначний вплив тривалості операції на результати БТЛД відзначався лише в 1-шу добу, після чого втратив статистичну значущість.

Глікемія погіршувала результати тільки в 1-й групі і тільки в перші дві доби, коли вона була підвищена. На цих же етапах вона була підвищена і в інших групах, але істотного впливу на БТЛД не мала. Вплив віку на динаміку БТЛД був помірним у всіх групах, причому, як і в разі з MMSE, найбільшим він був у 1-й групі (до 12-ї доби), очевидно, з тих самих причин [144].

Отже, починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду, недостатність функцій, тестованих БТЛД, під впливом НАу та ВАКу достовірно рівномірно зменшується, причому на 5-ту добу відбувається відновлення цих функцій, а далі – їх підвищення. За стандартної післяопераційної терапії відновлення функцій, тестованих БТЛД, відбувається тільки до 30-ї доби. І НА, і ВАК істотно знижують вплив тривалості операції і глікемії на результати БТЛД. Графічно кореляційні залежності БТЛД / n0 з тривалістю хірургічного втручання, рівнем глікемії та з віком досліджуваних хворих в групах обстеження представлено на рисунку 7.4.

Рис. 7.4. Кореляція тривалості операції, глікемії та віку з БТЛД/n0.

**7.3 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати тесту малювання годинника в післяопераційному періоді**

До операції результати ТМГ в усіх групах не різнилися між собою і в кожного пацієнта були прийняті за 1.

На 1-шу добу після операції результати ТМГ достовірно погіршилися в усіх групах (рис. 7.5), але достовірно найбільшою мірою – у 1-й групі – до 0,81±0,13 вихідного рівня (7,2 бали ±1,0 бали), тоді як результати 2-ї і 3-ї груп між собою достовірно не різнилися (7,8 бали ± 0,9 бали і 8,1 бали ±0,7 бали, 0,86±0,09 і 0,89±0,08 вихідного рівня відповідно).

Рис. 7.5. Ступінь змін ТМГ на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів.

На 2-гу добу результати в 1-й групі істотно не змінилися й становили 0,85±0,11 вихідного рівня (7,6 бали ± 0,6 бали), а в інших групах поліпшення було достовірним як порівняно з попереднім етапом, так і порівняно з 1-ю групою (8,4 бали ± 0,6 бали і 8,4 бали ± 0,5 бали, 0,93±0,11 і 0,93±0,12 вихідного рівня відповідно в 2-й і 3-й групах). Відмінностей у 2-й і 3-й групах не було.

На 5-ту добу якість виконання ТМГ достовірно підвищилася в усіх групах (8,2±0,7, 9,0±0,5, 9,6±0,5 бали, 0,93±0,11, 0,99±0,11 і 1,06±0,14 вихідного рівня відповідно в 1-й, 2-й і 3-й групах). При цьому в 1-й групі результати ТМГ залишалися достовірно гіршими порівняно з вихідним рівнем, у 2-й групі вони досягли вихідного рівня, а в 3-й групі достовірно перевищили початковий рівень. До 12-ї доби результати 1-ї групи досягли вихідних (8,9 бали ±0,8 бали, 1,00±0,14 вихідного рівня), у 2-й групі зрівнялися з результатами 3-ї групи, де ситуація не змінилася (9,8±0,4 і 9,8±0,4 бали, 1,08±0,11 і 1,08±0,14 вихідного рівня в 2-й і 3-й групах відповідно). До кінця дослідження (30-та доба) результати в усіх групах істотно не змінилися (9,0±0,7, 9,8±0,4 і 9,6±0,5 бали, 1,01±0,12, 1,08±0,11 і 1,06±0,11 вихідного рівня відповідно в 1-й, 2-й і 3-й групах). Отже, на останньому етапі дослідження якість виконання ТМГ в 1-й групі лише відновилася, а в 2-й і 3-й групах достовірно підвищилася. Вплив тривалості операції на результати ТМГ найбільшою мірою позначився на пацієнтах 1-ї групи (рис. 7.6), причому її вплив простежувалося до кінця дослідження. У 2-й групі такий вплив утратив значущість з 12-ї доби, а в 3-й – уже з 2-ї доби.

Вплив глікемії зафіксовано тільки в 1-й групі протягом 2 діб, коли мала місце гіперглікемія. Зв'язок відносних змін результатів ТМГ з віком у 1-й групі був позитивним і суттєвим протягом усього дослідження, в інших групах – починаючи з 2-ї доби. З отриманих результатів випливає, що НА і, більшою мірою, ВАК прискорюють відновлення якості виконання ТМГ і надалі підвищують його, зменшуючи при цьому негативний вплив на нього тривалості операції та напруженості стресорних реакцій [141, 142, 144].

Рис. 7.6. Кореляції тривалості операції, глікемії та віку з ТМГ/n0.

**7.4 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати тесту 5 слів у післяопераційному періоді**

До операції результати Т5С у всіх групах не розрізнялися між собою і в кожного пацієнта були прийняті за 1.

На 1-шу добу після операції результати Т5С у всіх обстежених хворих достовірно погіршилися (рис. 7.7). Найбільш значним це погіршення було в 1-й групі – до 0,82±0,11 вихідного рівня (7,4 бали ±0,8 бали). В інших групах зниження результатів було менш вираженим, хоч теж достовірним: у 2-й групі до 0,88±0,09 вихідного рівня (8,0 бали ± 0,6 бали), у 3-й – до 0,86±0,07 вихідного рівня (7,9 бали ± 0,6 бали), відмінностей між 2-ою та 3-ою групами не було.

На 2-гу добу достовірне поліпшення спостерігалося тільки в 3-й групі – до 0,91±0,08 вихідного рівня (8,3 бали ± 0,5 бали). Тим не менш, результати в 2-й групі стали достовірно кращими порівняно з 1-шою (0,88±0,09 вихідного рівня проти 0,84±0,10, 8,1±0,5 і 7,6±0,6 балів відповідно).

На 5-ту добу результати Т5С достовірно покращилися в усіх групах, але тільки в 3-й групі вони досягли вихідних (9,4±0,6 бала, 1,02±0,07 вихідного рівня), тоді як у 1-й і 2-й групах вони залишалися гіршими за початкові (8,4±0,6 і 8,8±0,5 бали, 0,92±0,09 і 0,96±0,09 вихідного рівня відповідно).

На 12-ту добу тривало поліпшення якості виконання Т5С у всіх групах, причому в 1-й групі було досягнуто вихідний рівень (8,9 бали ± 0,6 бали, 0,98±0,11 вихідного рівня), а в 2-й і 3-й він був перевищений (9,5 бали ±0,5 бали і 9,8 бали ±0,4 бали, 1,04±0,09 і 1,07±0,08 вихідного рівня відповідно), достовірних відмінностей між 2-ою та 3-ою групами не спостерігалося.

До 30 діб у жодній з груп достовірних змін не відбулося, найгірші результати були в 1-й групі, хоч вони й не відрізнялися від вихідних (9,2 бали ±0,7 бали, 1,02±0,11 вихідного рівня), в інших групах Т5С не відрізнявся і був достовірно вищим за вихідний рівень (9,7 бали ± 0,5 бали і 9,8 бали ±0,4 бали, 1,06±0,09 і 1,070,09 вихідного рівня відповідно).

Рис 7.7. Ступінь змін Т5С на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів.

Отже, НА і ВАК сприяли покращенню функцій, тестованих Т5С.

Як і при проведенні попередніх тестів, вплив тривалості операції був найбільшим у 1-й групі, що простежувалося до кінця дослідження (рис. 7.8). Меншим він був у 2-й групі, і з 12-ї доби втратив значущість, а в 3-й групі не спостерігався вже з 2-ї доби. Вплив рівня глікемії відзначено тільки в 1-й групі і тільки до 5 діб, коли її рівень нормалізувався. Позитивний зв'язок віку з відносними змінами Т5С відзначено в усіх групах протягом усього дослідження. Отже, позитивний вплив НАу й, особливо, ВАКу, було пов'язано із зменшенням негативного впливу тривалості операції і стресорних реакцій на функції, досліджувані Т5С [145-147].

Рис. 7.8. Кореляції тривалості операції, глікемії і віку з Т5С/n0.

**7.5 Вплив терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантного комплексу на результати проби Шульте в післяопераційному періоді**

До операції результати ПШ в усіх групах не різнилися між собою і в кожного пацієнта були прийняті за 1.

У 1-шу добу швидкість виконання ПШ достовірно знизилася в усіх групах (рис. 7.9), найбільшою мірою – у 1-й (до 58,5 с.±10,5 с., 1,32±0,35 вихідного рівня). Результати 2-ї і 3-ї груп між собою не відрізнялися і були достовірно кращими, ніж у 1-й групі (53,6 с. ±5,8 с. і 54,0 с.± 6,8 с., 1,17±0,19 і 1,19±0,19 вихідного рівня відповідно).

Рис. 7.9. Ступінь змін ПШ на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів.

На 2-гу добу ситуація суттєво не змінилася в усіх групах, час виконання ПШ був однаковим (57,3±7,1) с., (52,1±4,5) с. і (51,6±7,3) с. (1,30±0,31, 1,14±0,18 та 1,14±0,19 вихідного рівня) відповідно в 1-й, 2-й і 3-й групах.

До 5-ї доби результати ПШ достовірно покращилися в усіх групах, причому в 2-й і 3-й групах вони повернулися до вихідних (46,8 с. ±4,5 с. та 46,1 с. ± 6,4 с., 1,03±0,18 та 1,01±0,16 вихідного рівня відповідно), а в 1-й групі продовжували залишатися гіршими за вихідні (53,0 с. ± 7,1 с., 1,21±0,30 вихідного рівня).

На 12-ту добу час виконання ПШ продовжував зменшуватися. У 1-й групі він знизився до 49,8 с. (1,13±0,27 вихідного рівня), у 2-й – до 45,9 с. ± 5,0 с. (1,00±0,16 вихідного рівня), у 3-й – до 43,0 с. ± 6,8 с. (0,95±0,17 вихідного рівня). При цьому в 2-й і 3-й групах результати не відрізнялися від вихідних.

До кінця дослідження швидкість виконання ПШ перевищила початкову тільки в 3-й групі (40,7 с.±7,1 с., 0,89±0,17 вихідного рівня), у 1-й і 2-й групах вона залишилася на вихідному рівні (44,1 с.±8,9 с. і 44,6 с.±4,7 с.; це 0,99±0,22 і 0,97±0,15 вихідного рівня).

Отже, на якість виконання ПШ позитивно вплинув тільки ВАК, тоді як НА лише прискорив відновлення функцій, тестованих ПШ.

Негативний вплив тривалості операції на швидкість виконання ПШ був максимальним у 1-й групі, що простежувалося до кінця дослідження (рис. 7.10). У 2-й і 3-й групах такий вплив був менш вираженим і зникав до 5 діб після операції.

Негативний вплив глікемії спостерігався тільки в 1-й групі і тільки до 5 доби.

Зв'язок з віком, як і в попередніх тестах, мав місце в усіх групах.

Як і при проведенні попередніх тестів, позитивний ефект НАу і ВАКу був обумовлений зниженням негативного впливу тривалості операції і стресорних реакцій на функції, досліджувані ПШ [141, 145, 146].

Рис. 7.10. Кореляції тривалості операції, глікемії та віку з ПШ/n0.

**7.6 Комплексна порівняльна оцінка корекції післяопераційної когнітивної дисфункції терапії з комбінацією ноотропа з антиоксидантом та вітамінно-антиоксидантногокомплексу**

Як було продемонстровано в попередніх підрозділах, когнітивні функції, досліджувані різними тестами, по-різному реагують як на оперативне втручання під загальною анестезією, так і на проведене лікування в післяопераційному періоді, тому для комплексної оцінки ефекту здійсненої терапії ми застосували запропонований нами показник сумарного когнітивного дефіциту (ΣКД).

Рис. 7.11. Сумарний когнітивний дефіцит на етапах дослідження в групах обстежених пацієнтів (ступінь затемнення відповідає ступеню ΣКД – помірному, вираженому й тяжкому).

Як видно з рис. 7.11, до операції у хворих усіх груп уже мав місце когнітивний дефіцит, в основному вираженого ступеня (див. таблицю 7.1).

*Таблиця 7.1*

**Розподіл хворих за рівнем ΣКД на етапах дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ΣКД** | **Група** | **Кількість хворих (%)** |
| **Доба** |
| **До операції** | **1** | **2** | **5** | **12** | **30** |
| **0–‑0,25** | **1** | **1** **(3,8%)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1** **(3,8%)** |
| **2** | **2** **(5,9%)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **5** **(14,7%)** |
| **3** | **3** **(8,3%)** | **0** | **0** | **0** | **2****(5,6%)** | **10****(27,8%)** |
| **‑0,25–‑0,5** | **1** | **4** **(15,4%)** | **0** | **0** | **0** | **4** **(15,4%)** | **5** **(19,2%)** |
| **2** | **9** **(26,5%)** | **0** | **0** | **2** **(5,9%)** | **24** **(70,6%)** | **19** **(55,9%)** |
| **3** | **10** **(27,8%)** | **0** | **0** | **10****(27,8%)** | **29****(80,6%)** | **23****(63,9%)** |
| **‑0,5–‑1** | **1** | **19** **(73,1%)** | **0** | **0** | **8** **(30,8%)** | **12** **(46,2%)** | **17** **(65,4%)** |
| **2** | **18** **(52,9%)** | **6** **(17,6%)** | **9** **(26,5%)** | **27** **(79,4%)** | **10** **(29,4%)** | **10** **(29,4%)** |
| **3** | **18** **(50,0%)** | **2****(5,6%)** | **11****(30,6%)** | **25****(69,4%)** | **5****(13,9%)** | **3****(8,3%)** |
| **<‑1** | **1** | **2** **(7,7%)** | **26** **(100%)** | **26** **(100%)** | **18** **(69,2%)** | **10** **(38,5%)** | **3** **(11,5%)** |
| **2** | **5** **(14,7%)** | **28** **(82,4%)** | **25** **(73,5%)** | **5** **(14,7%)** | **0** | **0** |
| **3** | **5** **(13,9%)** | **34****(94,4%)** | **25****(69,4%)** | **1****(2,8%)** | **0** | **0** |

На 1-шу добу після операції ΣКД посилився в усіх групах, найбільшою мірою – у 1-й групі, меншою і рівною між собою – у 2-й і 3-й групах. При цьому в 1-й групі важкий когнітивний дефіцит спостерігався в усіх без винятку пацієнтів (таблиця 7.1), у 2-й групі – у 82,4%, у 3-й – у 94,4% хворих.

На наступних етапах дослідження в усіх обстежених групах когнітивний дефіцит зменшувався, причому повільніше за все – у 1-й групі. ΣКД в 1-й групі, починаючи з 1-ї доби, був весь час достовірно більш вираженим, ніж в інших групах. До кінця дослідження когнітивний дефіцит у 1-й групі повернувся до вихідного рівня, без дефіциту був, як і до операції, лише 1 пацієнт, але звертає на себе увагу, що в пацієнта, який не мав дефіциту до операції, на 30-ту добу він становив 1,29, а в пацієнта, який не мав дефіциту на 30-ту добу, до операції він становив 0,68. Вік першого пацієнта – 62 роки, другого – 75 років. Цей випадок ілюструє виявлену в цьому дослідженні загальну тенденцію, яка полягає в більшій схильності когнітивних функцій до ушкоджуючих впливів у молодших пацієнтів.

У 2-й і 3-й групах зниження когнітивного дефіциту відбувалося швидше, однак починаючи з 5-ї доби, результати 3-ї групи були достовірно кращими, ніж 2-ї. На цьому ж етапі в обох групах було досягнуто вихідного рівня ΣКД, після чого він продовжував знижуватися. До кінця дослідження в жодного хворого цих груп ΣКД не був важким (таблиця 7.1), у 29,4% 2 й і у 8,3% 3-ї групи він був вираженим, у 55,9% і 63,9% відповідно – помірним і в 14,7% і 27,8% відповідно відсутнім.

Аналіз кореляційних залежностей між ΣКД і тривалістю операції, глікемією і віком дає змогу встановити таке. До операції основним фактором, що визначав глибину ΣКД, був вік (r = 0,89±0,02). У післяопераційному періоді ці функції перебрала на себе тривалість оперативного втручання (рис. 7.12). Її вплив на величину сумарного когнітивного дефіциту, поступово слабшаючи, але залишаючись істотним, позначався до 30-ї доби післяопераційного періоду. Вплив напруженості стресорних реакцій, що оцінювався за рівнем глікемії, мав місце в перші дві доби після операції; після нормалізації глікемії цей вплив нівелювалося. Залежність ΣКД від віку була виражена слабко, але вона змінила знак, ставши позитивною, тобто старші пацієнти мали менший сумарний когнітивний дефіцит, що, імовірно, пояснюється більшою вразливістю когнітивних функцій молодших геронтологічних хворих [141, 143, 146].

На 1-шу добу після операції ΣКД посилився в усіх групах, найбільшою мірою – у 1-й групі, меншою і рівною між собою – у 2-й і 3-й групах. При цьому в 1-й групі важкий когнітивний дефіцит спостерігався в усіх без винятку пацієнтів (таблиця 7.1), у 2-й групі – у 82,4%, у 3-й – у 94,4% хворих.

НА і ВАК по-різному знижували залежність стану когнітивних функцій від тривалості операції. Під дією НАу ця залежність слабшала тільки до 12 діб післяопераційного періоду, тоді як ВАК нівелював її вже з 2-ї доби. Що стосується глікемії, яка відбиває напруженість стресорних реакцій, то і НА, і ВАК знижували її вплив на когнітивний дефіцит з 1-ї доби після операції. Зв'язок ΣКД з віком ці препарати також знижували, тобто пластичність когнітивних функцій під їх впливом збільшувалася.

Отже, на підставі проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

У геронтологічних пацієнтів з невідкладною хірургічною патологією органів черевної порожнини вже в передопераційний період має місце певна когнітивна дисфункція, яка визначається насамперед віком. У післяопераційний період на стан когнітивних функцій аж до 30-ї доби значний вплив має тривалість оперативного втручання, а в перші дві доби – і напруженості стресорних реакцій. Повернення когнітивних функцій до вихідного рівня відбувається тільки до 30-ї доби після операції.

Під дією НАу і ВАКу відновлення когнітивних функцій відбувається швидше – вже на 5-ту добу післяопераційного періоду. Надалі стан когнітивних функцій покращується і до 30 діб значно перевершує початковий рівень, причому дію ВАКу виражено сильніше. Це відбувається завдяки зниженню цими препаратами впливу тривалості операції і напруженості стресорних реакцій на стан когнітивних функцій.

Рис. 7.12. Кореляції тривалості операції, глікемії та віку з ΣКД.

Отримані в нашому дослідженні результати дають змогу запропонувати використання НАу й, особливо, ВАКу для корекції ПОКД в геронтологічних хворих з невідкладною хірургічною патологією органів черевної порожнини [145-147]. Нажаль в деяких випадках,які не увійшли в дане дослідження, НА спричинив збудження ЦНС,що обмежує його використання для корекції ПОКД у даній віковій групі.

**РОЗДІЛ 8**

**ОЦІНКА СТАНУ КОМПЕНСАЦІЇ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ НА ЕТАПАХ**

**ДОСЛІДЖЕННЯ**

Цілком логічно припустити, що розбіжності в динаміці відновлення когнітивних функцій після операції, які було виявлено в групах хворих , що вивчалися, могли б бути зумовлені наявністю ознак гіпоксії, проявами ендогенної інтоксикації та іншими причинами, що переважали в пацієнтів певної групи порівняно з іншими. Тяжка гіпоксія будь-якого походження сприяє погіршенню функціонування ЦНС за рахунок обмеження енергопродукції та активації синтезу та звільнення прозапальних медіаторів, накопичення зайвої рідини в нейронах [148, 149]. Інтоксикація, що має місце в умовах кишкової непрохідності, дисфункції нирок і печінки, виникнення системної запальної реакції на тлі гострої хірургічної патології, також негативно впливає на обмін речовини в нейронах мозку, внаслідок чого когнітивні процеси погіршуються [150-152]. Отже з метою виключення впливу зазначених факторів на результати нашого дослідження, при проаналізували провідні показники, що характеризують стан функціонування систем організму його учасників.

**8.1 Зміни показників центральної гемодинаміки в групах дослідження**

За результатами реографічного дослідження центральної гемодинаміки ми приділили увагу числу ефективних серцевих скорочень серця (ЧСС), показникам систолічного, діастолічного та середнього (САТ) артеріального тиску (АТ), ударному індексу серця (УІС) та серцевому індексу (СІ). Результати порівняльного дослідження показників центральної гемодинаміки представлено в таблиці 8.1.

*Таблиця 8.1*

**Порівняння показників центральної гемодинаміки в групах дослідження (М±σ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник / Група** | **1-ша****група** | **2-га****група** | **3-тя****група** | **P****1-2; 1-3; 2-3** |
| **До операції** | **1** | **2** | **3** | **р** |
| ЧСС, скор./ хв. | 103,69±9,38 | 103,41±8,29 | 103,39±9,70 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ систол.мм Hg | 137,50±9,08 | 138,38±9,27 | 137,36±8,41 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ діастол.мм Hg | 90,19±5,91 | 90,74±5,79 | 90,28±5,60 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| САТ,мм Hg | 105,95±6,26 | 106,60±6,26 | 105,96±5,57 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| УІС, мл/м2 | 33,26±3,64 | 32,66±3,36 | 31,87±3,28 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| СІ, л/хв./м2 | 3,44±0,39 | 3,37±0,40 | 3,30±0,47 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **1-ша доба п/о** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **р** |
| ЧСС, скор./ хв. | 98,92±6,28 | 97,74±5,95 | 97,56±6,11 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ систол.мм Hg | 127,50±5,34 | 127,94±5,79 | 127,92±6,25 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ діастол.мм Hg | 84,81±4,12 | 83,97±4,04 | 84,44±3,73 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| САТ, мм Hg | 99,02±3,98 | 98,61±3,97 | 98,92±3,89 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| УІС, мл/м2 | 36,00±3,94 | 35,35±3,63 | 34,49±3,55 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| СІ, л/хв./м2 | 3,55±0,37 | 3,45±0,37 | 3,36±0,39 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **2-га доба п/о** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **р** |
| ЧСС, скор./ хв. | 93,12±4,40 | 92,24±3,64 | 92,36±4,59 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ систол.мм Hg | 129,04±4,69 | 130,00±5,64 | 130,83±5,14 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ діастол.мм Hg | 86,15±4,31 | 85,29±4,76 | 85,83±4,23 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| САТ,мм Hg | 100,43±3,90 | 100,18±4,16 | 100,82±3,53 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| УІС, мл/м2 | 37,57±4,11 | 36,89±3,79 | 35,99±3,70 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| СІ, л/хв./м2 | 3,49±0,37 | 3,40±0,35 | 3,32±0,37 | >0,05 >0,05 >0,05 |

*Продовження таблиці 8.1*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **5-та доба п/о** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **р** |
| ЧСС, скор./ хв. | 83,92±3,42 | 82,65±2,50 | 82,33±3,04 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ систол.мм Hg | 134,42±6,05 | 138,24±6,95 | 135,28±5,06 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ діастол.мм Hg | 88,08±4,49 | 89,56±4,67 | 87,50±3,87 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| САТ,мм Hg | 103,51±4,01 | 105,77±4,33 | 103,41±3,08 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| УІС, мл/м2 | 40,30±4,41 | 39,58±4,07 | 40,49±4,16 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| СІ, л/хв./м2 | 3,38±0,38 | 3,27±0,32 | 3,33±0,36 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **12-та доба п/о** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **р** |
| ЧСС, скор./ хв. | 80,08±2,37 | 79,68±2,37 | 79,25±2,82 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ систол.мм Hg | 136,15±7,52 | 142,79±6,98 | 138,47±7,64 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| АТ діастол.мм Hg | 89,62±4,67 | 91,03±4,89 | 89,58±5,65 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| САТ,мм Hg | 105,11±4,64 | 108,27±4,70 | 105,86±5,05 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| УІС, мл/м2 | 40,54±4,44 | 39,81±4,09 | 40,53±4,17 | >0,05 >0,05 >0,05 |
| СІ, л/хв./м2 | 3,25±0,37 | 3,17±0,31 | 3,21±0,32 | >0,05 >0,05 >0,05 |

Результати дослідження центральної гемодинаміки методом інтегральної реографії та артеріотензометрії вказують на те, що найбільше напруження механізмів компенсації мало місце в хворих перед ургентною операцією. Зменшення УІС, яке могло бути викликане динамічною кишковою непрохідністю з зневодненням та інтоксикацією, компенсувалося суттєвим компенсаторним збільшенням ЧСС до 112-120 скорочень за хвилину. В умовах передопераційного стресу зниження показників АТ не спостерігалося. Головний механізм стану компенсації продуктивності серця – СІ, в усіх групах впевнено перевищив значення 3,0 л/хв./м2, а отже ні в кого з хворих ознак розвитку шоку не було. Показники ЧСС, судинного тонусу та серцевого викиду в 3-х групах дослідження перед операцією достовірно не розрізнялися.

Одразу після операції, вже на 1-шу добу показники центральної гемодинаміки значно покращувалися. Це має бути визначено усуненням гіповолемії. Зменшенням тяжкості інтоксикації, періодом створення нервово-вегетативної блокади загальними анестетиками та наркотичними анальгетиками в умовах проведення ШВЛ з застосуванням збагаченої киснем повітряно-кисневої суміші. Після проведення хірургічної корекції у хворих швидко регресувала тахікардія, зростав УІС та серцевий викид. Показник УІС майже у всіх хворих суттєво перевищив величину 30 мл/м2. Таким чином, ефективну помпову функцію серця було збережено та покращено. Показники ЧСС, судинного тонусу та серцевого викиду при порівнянні їх між групами достовірно не розрізнялися.

Надалі можна бачити, що в процесі післяопераційного відновлення показники центральної гемодинаміки в пацієнтів дослідження залишалися в стані якісної компенсації. Тахікардія у всіх хворих регресувала, а судинний тонус повільно зростав при цілком достатній продуктивності серця. Це частково зумовлено й тим, що ми прицільно під контролем моніторингу, в основному за рахунок темпу інфузійної терапії, коригували переднавантаження та судинний тонус, таким чином, щоб показники систолічного та діастолічного АТ знаходилися на рівні 130-140/90 мм Hg, а САТ наближався до 100 мм Hg. Це робилося для забезпечення ефективної церебральної перфузії та запобігання розвитку гіпертонічних кризів. Ближче до12 доби після операції, коли всі хворі були активовані, ми стали спостерігати тенденцію до зростання показників АТ, особливо діастолічного, що є наслідком наявності в значної частки хворих супутньої артеріальної гіпертензії. Проте розвитку кризів нам цілком вдалося уникнути. Протягом дослідження достовірних відмінностей в показниках центральної гемодинаміки знайдено не було. Таким чином, можна вважати, що нам вдалося нівелювати вплив зазначеного важливого фактору на стан когнітивних функцій хворих після операції та їх відновлення [153, 154].

**8.2 Оцінка стану функції зовнішнього дихання після операції**

Наявність дихальної недостатності сприяє виникненню порушень когнітивних функцій та розвитку деменції. У хворих похилого та старечого віку при проведенні ургентних хірургічних втручань під загальною анестезією ризик виникнення дихальної недостатності є вищим, ніж в пацієнтів молодого та середнього віку. Гіповентиляція може виникнути як за рахунок центрогенной депресії дихання внаслідок застосування наркотичних анальгетиків, так і за рахунок обмеження звільнення в ЦНС медіаторів, що відповідають за функції черепно-мозкових нервів, що сприятиме обструкції дихальних шляхів. Супутня хронічна недостатність кровообігу веде до виникнення вентиляційно-перфузійних порушень в легенях та сприяє зменшенню напруження кисню в крові [155, 156]. З метою виключення впливу фактора дихальної недостатності на результати дослідження когнітивних функцій, ми моніторували та коригували насичення киснем капілярної крові (SpO2%). Результати містить таблиця 8.2.

З приведених результатів можна побачити, що перед ургентним хірургічним втручанням з приводу гострої патології органів черевної порожнини майже всі пацієнти похилого та старечого віку мали помірні ознаки дихальної недостатності 1-шого ступеня тяжкості. Ні в кого сатурація крові киснем в умовах дихання повітрям не була нижче за 90%. Проте нормального нижнього рівня в 96% SpO2% сягало лише в одиничних хворих. При порівнянні показників SpO2% між групами дослідження достовірних розбіжностей не знайдено.

*Таблиця 8.2*

**Зміни SpO2% в процесі дослідження (М±σ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Етап / Група** | **1-ша група** | **2-га група** | **3-тя група** | **P****1-2; 1-3; 2-3** |
| **До операції** | 93,15±1,67повітря | 93,06±1,30повітря | 93,11±1,24повітря | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **1-ша доба п/о** | 96,31±0,55+ кисень | 96,47±0,51+ кисень | 96,56±0,50+ кисень | >0,05 >0,05 >0,05 |

*Продовження таблиці 8.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **2-га доба п/о** | 96,42±0,70+ кисень | 96,59±0,70+ кисень | 96,64±0,64+ кисень | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **5-та доба п/о** | 96,54±0,81+ кисень | 96,62±0,74+ кисень | 96,69±0,71+ кисень | >0,05 >0,05 >0,05 |
| **12-та доба п/о** | 95,73±0,67повітря | 95,26±0,45повітря | 95,44±0,50повітря | >0,05 >0,05 >0,05 |

Примітка. До операції SpO2% визначали в умовах дихання повітрям. Після операції в умовах моніторингу SpO2% за допомогою інгаляцій кисню утримували рівень SpO2% не менше ніж 96%. На 12 -ту добу після операції (п/о) ніхто з хворих кисень не отримував.

Для запобігання розвитку гіпоксемії всім хворим проводився моніторинг SpO2% та призначалися інгаляції зволоженого кисню, так, щоб підтримувати SpO2% на рівні, що не менше за 96%. Для стимуляції дихання та запобігання гіповентиляції використовували фізичну активацію, вібраційний масаж грудної клітини, содові інгаляції, камфорний спирт, малі дози теофіліну – 40-60 мг в/в. Протягом 5-ти діб післяопераційного періоду нам вдалося забезпечити у всіх хворих цільове значення показника SpO2%. При порівнянні показників між групами на 1-шу, 2-гу та 5-ту добу після операції достовірних розбіжностей не виявлено.

На 12-ту добу після операції заміри SpO2% у всіх хворих виконані в умовах дихання повітрям. Ознак артеріальної гіпоксемії та інших проявів дихальної недостатності не знайдено. Результати дослідження між групами достовірно не відрізнялися. Таким чином, ми виключили можливість впливу респіраторної гіпоксії на вивчення стану когнітивних функцій.

**8.3 Аналіз наявності ознак ушкодження печінки після операції**

Гостра печінкова дисфункція є одним з післяопераційних ускладнень, особливо в хворих з гострою патологією черевної порожнини. Печінкова недостатність сприяє виникненню післяопераційної когнітивної дисфункції та затримує відновлення ЦНС після її ушкодження. Причини є численними. Головними з них є фонові печінкові ураження, використання гепатотоксичних медикаментів та синдром ендогенної інтоксикації. В більшості клінік головними біохімічними показниками, що дозволяють підозрювати саме наявність печінкової патології після операції, є концентрація білірубіну в плазмі крові та активність амінотрансфераз [3, 157, 158]. Динаміка змін концентрації білірубіну в плазмі крові представлена в таблиці 8.3.

*Таблиця 8.3*

**Динаміка концентрації загального білірубіну та його фракцій в плазмі крові**

**в процесі дослідження (М±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Доба** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **P****1-2; 1-3; 2-3** |
| Загальнийбілірубінплазми,мкмоль/л | До опер.123512 | 23,06±8,4018,72±8,9215,83±8,6612,68±5,4311,01±4,059,70±2,84 | 20,22±6,1216,66±5,0913,69±3,5111,33±3,4610,01±2,209,51±1,79 | 22,24±4,6219,06±5,1915,62±4,3213,44±3,6611,74±3,369,89±2,15 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |
| Зв’язанийбілірубінплазми,мкмоль/л | До опер.123512 | 8,86±2,076,39±2,745,45±2,194,50±2,283,85±1,853,11±1,28 | 7,73±3,955,70±3,674,78±2,203,54±1,642,65±0,762,59±0,73 | 9,31±2,207,21±1,736,04±1,985,05±2,034,25±2,063,02±1,33 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |
| Вільнийбілірубінплазми,мкмоль/л | До опер.123512 | 14,20±7,2712,33±7,3110,37±7,118,18±3,677,17±2,916,60±2,10 | 12,49±2,9610,96±2,648,74±2,287,79±2,557,21±1,736,77±1,05 | 13,00±2,4211,84±4,049,57±2,698,38±2,007,56±1,756,86±1,18 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |

В процесі дослідження концентрація загального білірубіну та його фракцій в плазмі крові у хворих 1-шої. 2-гої та 3-тьої групи дослідження достовірно не відрізнялася. Жовтяниці в хворих не спостерігали. Адже жовтяниця стає такою, що її можна побачити «неозброєним» оком при концентрації білірубіну плазми, що сягає 35 мкмоль/л та більше. В процесі дослідження концентрація білірубіну в хворих швидко знижувалася.

Зміни активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз в плазмі крові хворих показано в таблиці 8.4. Активність ферментів представлено згідно Міжнародній Системі Одиниць в нанамолях на літр за секунду. Нормою коливання активності є інтервал (30-190) нмоль/л\*с.

*Таблиця 8.4*

**Динаміка активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз**

**в плазмі крові в процесі дослідження (М±σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Доба** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **P****1-2; 1-3; 2-3** |
| АктивністьАлТ плазми,нмоль / л\*с | До опер.123512 | 186,3±66,7142,4±63,9120,1±49,5112,7±80,6102,9±72,387,3±100,1 | 191,8±52,8141,2±50,0121,2±44,5111,2±44,591,7±41,772,3±58,4 | 193,4±41,7139,0±55,6127,9±44,5105,6±50,086,2±61,266,7±52,8 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |
| АктивністьАсТ плазми,нмоль / л\*с | До опер.123512 | 162,9±55,6100,7±50,0114,0±44,594,5±50,073,4±41,762,3±72,3 | 164,0±44,597,3±33,494,5±38,983,4±38,969,5±36,155,6±33,4 | 172,4±38,9106,8±38,9108,4±36,191,7±38,969,5±38,955,6±36,1 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |

Примітка. АлТ – аланінова амінотрансфераза, АсТ – аспарагінова амінотрансфераза.

З результатів цього етапу дослідження можна побачити, що хоча й в частки хворих перед операцією активність амінотрансфераз в плазмі крові перевищувала нормальну, проте це перевищення було зовсім не значним та не могло б свідчити, наприклад, про наявність масивного цитолізу. На першу добу після операції відбувалася нормалізація активності ферментів в плазмі крові. Після першої доби активність ферментів в усіх групах дослідження продовжувала чітко знижуватися. У пацієнтів, які отримували ВАК, констатовано найбільш швидке зменшення активності ферментів. Проте підтвердити зазначений факт наявністю статистичної достовірності ми не змогли. Отже активність амінотрансфераз в групах дослідження достовірно не розрізнялася. Враховуючи результати спостереження за змінами концентрації білірубіну в плазмі крові, ми зробили висновок, що післяопераційна печінкова дисфункція не вплинула на вивчення стану когнітивних функцій в пацієнтів нашого дослідження.

**8.4 Результати спостереження за функцією нирок**

Здатність нирок ефективно евакуювати з організму азотні шлаки найкраще віддзеркалює концентрація креатиніну в сироватці крові. Азотні шлаки (сечовина) не тільки сприяють зростанню осмолярності позаклітинної рідини та зневодненню клітин, проте й частково проникають до внутрішньоклітинного простору. Накопичення рідини в інтерстиції легенів та мозку цілком може обумовити зменшення постачання нейронів мозку киснем та сприяти порушенню їх функцій. До того ж, і креатинін і сечовина є більше маркерами наявності та тяжкості інтоксикації, ніж справжніми токсичними хімічними сполуками. Тим не менш, концентрація креатиніну найкраще корелює прямим чином з концентрацією інших, більш токсичних для організму речовин. Таким чином ниркова дисфункція провокує формування дисфункції когнітивної [150, 159, 160]. Зміни концентрації креатиніну в сироватці крові в процесі дослідження відбиває таблиця 8.5.

За правилом «двох сигм» та «трьох сигм» цілком зрозуміло, що в частки хворих до операції та першу добу після неї концентрація креатиніну в сироватці крові перевищувала верхню нормальну межу 130 мкмоль/л. Та критичного його зростання, яке могло викликати питання про необхідність проведення замісної ниркової терапії, констатовано все ж не було. Проведення регідратації організму та відновлення темпу діурезу пришвидшували евакуацію азотних шлаків з організму пацієнтів з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини.

*Таблиця 8.5*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Доба** | **1 група** | **2 група** | **3 група** | **P****1-2; 1-3; 2-3** |
| Креатинін сироватки крові,мкмоль/л | До опер.12512 | 115,69±11,92108,87±11,2191,30±8,5886,42±8,9084,35±8,69 | 115,29±11,07108,59±10,2290,38±8,6686,12±8,2784,06±8,07 | 115,44±12,43109,04±11,0690,25±9,7586,24±9,2884,17±9,06 | >0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05>0,05 >0,05 >0,05 |

Протягом всього дослідження при порівнянні концентрації креатині в сироватці крові між групами, ми не виявили наявності достовірних розбіжностей. Повна нормалізація концентрації креатиніну відбулася на 2-гу добу післяопераційного періоду. В подальшому в усіх хворих концентрація сироваткового креатиніну була нормальною.

Результати досліджень, що представлено в даному розділі, свідчать про те, що порушення функції серцево-судинної системи, системи зовнішнього дихання, печінки й нирок на тілі хірургічного стресу та раннього післяопераційного періоду, скоріше за все, не вплинули на головні висновки, що отримані при проведенні психологічних тестів на наявність когнітивних порушень та ступеня тяжкості їх проявів. Отже, ми вважаємо, що головна мета дослідження, яка була висвітлена у вступі до дисертації, була досягнута.

**ВИСНОВКИ**

1. Порушення когнітивних функцій є одним з найпоширеніших ускладнень серед хворих похилого та старечого віку в післяопераційному періоді, сприяє зростанню кількості ускладнень після хірургічних втручань, пролонгації часу знаходження у відділенні інтенсивної терапії та цілком в стаціонарі, а також збільшенню летальності. У дисертації наведено узагальнення та розв’язання актуального клінічного завдання сучасної анестезіології та інтенсивної терапії – покращення результатівлікування геронтологічних пацієнтів з гострою хірургічною патологією завдяки оцінки стану когнітивних функцій і розробки методу їх корекції шляхом удосконалення методів інтенсивної терапії.

2. У геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в передопераційному періоді спостерігається зниження рівня когнітивних функцій, що виражається в погіршенні якості виконання нейропсихологічних тестів: результат тестування за шкалою MMSE становить (25,4±1,5) бали, за БТЛД – (14,8±1,5) бали, за тестом малювання годинника – (9,1±0,8) бали, за тестом 5 слів – (9,2±0,7) бали, час виконання проби Шульте – 46,1±7,2 с. Сумарний когнітивний дефіцит, розрахований за запропонованим нами способом, становив 0,67±0,28 (норма – від 0 до 0,25).

3. Після ургентних операцій на черевній порожнині, виконаних під загальною анестезією з ШВЛ на основі тіопентал-натрію, в геронтологічних хворих розвивається виражена післяопераційна когнітивна дисфункція, що досягає максимуму на 1-шу добу після операції, коли сумарний когнітивний дефіцит посилюється до рівня важкого 1,54±0,35. Відновлення доопераційного рівня когнітивних функцій відбувається тільки на 30-ту добу після операції.

4. Головним фактором, що визначає когнітивну недостатність у передопераційному періоді, є вік пацієнтів. Коефіцієнт кореляції Пірсона між віком і загальним когнітивним дефіцитом дорівнює 0,89±0,02. У післяопераційному періоді провідним чинником, що спричиняє післяопераційну когнітивну дисфункцію, є тривалість операції. Її вплив максимальний на 1-шу добу (r = 0,91±0,03) і зберігається, поступово слабшаючи, до 30 діб післяопераційного періоду (на 2-гу добу r = 0,90±0,04 на 5-ту добу r = 0,77±0,038, на 12-ту добу r = 0,63±0,12, на 30-ту добу r = 0,46±0,15). Другим за значимістю фактором, що впливає на тяжкість когнітивної дисфункції, є напруженість стресорних реакцій, яка оцінюється за рівнем глікемії. Максимуму зв'язок між глікемією та сумарним когнітивним дефіцитом досягає на 2-гу добу (r = 0,65±0,11), на 5-ту добу він стає слабким (r = 0,34±0,17) і потім зникає. Залежність від віку в післяопераційному періоді стає слабкою і зворотною щодо передопераційного періоду, тобто в старших пацієнтів наростання когнітивного дефіциту виражено менше, ніж у молодших геронтологічних хворих (коефіцієнт кореляції між віком і загальним когнітивним дефіцитом у 1-шу добу становить 0,25±0,18, у 2-гу добу – 0,31±0,18, потім він утрачає значущість). Це свідчить про більшу уразливість когнітивних функцій молодших пацієнтів і про меншу їх пластичність у старших.

5. Комбінація ноотропа з антиоксидантом, і ВАК як поєднання метаболотропів з коферментами, значно прискорюють відновлення когнітивних функцій і покращують їхній стан порівняно з вихідним у геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини. Відновлення вихідного рівня когнітивних функцій при застосуванні цих препаратів відбувається вже на 5-ту добу після операції, а до 30 діб це рівень значно перевищує вихідний, причому ВАК забезпечує достовірно більш низький когнітивний дефіцит. При використанні НАу сумарний когнітивний дефіцит до 30 діб становить 0,40±0,20, а при призначенні ВАКу 0,31±0,11 (p < 0,05). Відбувається це насамперед за рахунок зменшення впливу тривалості операції на рівень когнітивних функцій, причому при введенні НАу цей вплив зникає на 12-ту добу, а при введенні ВАКу – вже на 2-гу добу. І НА, і ВАК також нівелюють вплив напруженості стресорних реакцій на стан когнітивних функцій уже з 1-ї доби, причому ВАК більшою мірою. Під дією обох препаратів зникає також вплив віку на когнітивний дефіцит, тобто вони знижують схильність когнітивних функцій молодших геронтологічних пацієнтів до ушкоджуючих впливів і збільшують пластичність когнітивних функцій старших хворих.

6. Отримані результати дають змогу стверджувати, що НА і ВАК ефективно корегують післяопераційну когнітивну дисфункцію, причому ВАК перевершує НА у цьому відношенні. Крім того, ВАК позбавлений недоліку, властивого НАу, що полягає в здатності викликати в ряді випадків збудження центральної нервової системи. Усе це дає змогу рекомендувати ВАК для корекції післяопераційної когнітивної дисфункції в геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою оцінки стану когнітивних функцій геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини доцільно використовувати такі нейропсихологічні тести, як шкала MMSE, батарея тестів на лобну дисфункцію, тест малювання годинника, тест 5 слів і проба Шульте.

2. Оскільки нейропсихологічне тестування великою мірою є суб'єктивним методом і різні тести можуть давати суперечливі результати, доцільно за цими результатами розраховувати сумарний когнітивний дефіцит, що дає змогу нівелювати можливі помилки тестування. При інтактних когнітивних функціях сумарний когнітивний дефіцит коливається від 0 (повна відсутність дефіциту) до 0,25.

3. З метою швидкого й ефективного відновлення когнітивних функцій геронтологічних хворих з гострою хірургічною патологією черевної порожнини в післяопераційному періоді слід призначати ВАК за такою схемою: по 10 мл у 200 мл 5% розчину глюкози 2 рази на добу протягом 7 діб, починаючи за 30 хв до кінця анестезії, потім по 2 таблетки протягом 30 діб. Це дає можливість вже на 5-ту добу відновити початковий рівень когнітивних функцій і потім значно підвищити його.

**ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ**

1. He Z. Remote ischemic preconditioning improves the cognitive function of elderly patients following colon surgery [Електронний ресурс] / Z.He, N.Xu, S.Qi // Medicine (Baltimor). – 2017. – Vol.96, №17. – e 6719. [Published online 2017 Apr 28] – Access mode:  doi:  [10.1097/MD.0000000000006719](https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006719)

2. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction [Електронний ресурс] / M.Pappa, N.Theodosiadis, A.Tsounis [et al] // Electron Physician. – 2017. – Vol.9, №2. – P.3768-3775. [Published online 2017 Feb 25] – Access mode: doi: [10.19082/3768](https://dx.doi.org/10.19082/3768)

3. Cognitive Dysfunction after Surgery: An Emergent Problem [Електронний ресурс] / G.Canistro, L.Levantesi, M.Oggiano [et al] // Journal of Alzheimer’s Disease & Parkinsonism. – 2017. – Vol.7. – P.304. [Accepted date: February 15, 2017; Published date: February 22, 2017] – Access mode: doi:10.4172/2161-0460.1000304

4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: [DSM-5 Diagnostic Classification](http://dsm.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.books.9780890425596.x00DiagnosticClassification). – 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. – Access mode: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

5. Vahia V.N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance / V.N.Vahia // Indian Journal of Psychiatry. – 2013. – Vol.55, №3. – P.220-223. – Access mode: doi:  [10.4103/0019-5545.117131](https://dx.doi.org/10.4103/0019-5545.117131)

6. An N. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction / N.An, W.F. Yu // Journal of Anesthesia & Perioperative Medicine. – 2017. – Vol.4. – P.87-94.

7. Funder K.S. Post-operative cognitive dysfunction – Lessons from the ISPOCD studies / K.S.Funder // Trends in Anaesthesia & Critical Care. – 2012. – Vol.2, №3. – P. 94-97.

8. Optimal perioperative management of the geriatric patient: Best Practices Guideline from ACS NSQIP [Електронний ресурс] / [S.Mohanty, R.A.Rosenthal, M.M.Russell [et al.]. ‑ American Geriatrics Society, 2016. – 65 pages. – Access mode: <https://www.facs.org/~/media/files/quality%20programs/geriatric/acs%20nsqip%20geriatric%202016%20guidelines.ashx>

9. Проблеми компенсації операційної крововтрати: стратегії об’ємної гемодинамічної підтримки (аналітичний огляд) / С. В. Курсов, О. В. Білецький, К. І. Лизогуб [та ін.] // [Медицина неотложных состояний](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=JUU_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=IJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9625344). ‑ 2017. ‑ № 2 (81). ‑ С. 28-38.‑ Access mode: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\_2017\_2\_4](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Medns_2017_2_4)

10. Klimova B. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies / B.Klimova, M.Valis, K.Kuca // Clinical Interventions in Aging. – 2017. – Vol.12. – P.903-912.

11. Peracino A. The Epidemiology of Cognitive Impairment in the Aging Population: Implications for Hearing Loss / A.Perocino, S.Pecorelli // Audiology Neurotology. – 2016. – Vol.21, Suppl.1. – P.3-9.

12. Tadic M. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden / M.Tadic, C.Cuspidi, D.Hering // BMC Cardiovascular Disorders. – 2016. – Vol.16. – P.208. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0386-0>

13. Orthostatic Hypotension Predicts Cognitive Impairment in the Elderly: Findings from a Cohort Study [Електронний ресурс] / H.Huang, T.Zheng, F.Liu [et al] // Frontiers in Neurology. – 2017. – Vol.8. – P.121. – [Published online 2017 Apr 3] – Access mode: doi: [10.3389/fneur.2017.00121](https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00121)

14. Novak V. The relationship between blood pressure and cognitive function / V.Novak, I.Hajjar // [Nature Reviews Cardiology](http://www.nature.com/nrcardio/). – 2010. – Vol.7, №12. – P.686-698.

15. Inhibition of the integrated stress response reverses cognitive deficits after traumatic brain injury [Електронний ресурс] / A.Choua, K.Krukowskia, T.Jopsona [et al] // [Proceedings of the National Academy of Sciences](http://www.pnas.org/). – 2017. – E.6420-6426. [Published online July 10, 2017] – Access mode: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1707661114](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1707661114)

16. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia / Y.L.Chi, Z.S.Li, C.S.Lin [et al] // [European Review for Medical and Pharmacological Sciences](http://www.europeanreview.org/). – 2017. – Vol.21, №6. – P.1346-1354.

17. Rundshagen I. Postoperative Cognitive Dysfunction / I. Rundshagen // [Deutsches Ärzteblatt International](https://www.aerzteblatt.de/int). – 2014. – Bd.111, №8. – S.119-125.

18. [Jungwirth B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jungwirth%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20088778). Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) / B. Jungwirth, W. Zieglgänsberger, E.Kochs // [Mini Reviews in Medicinal Chemistry](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/journals/mini-rev-med-chem/). – 2009. – Vol.9, №14. – P.1568-1579.

19. Choi H.A. Cerebral endothelial dysfunction in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a case-control study / H.A.Choi, M.J.Lee, C.S.Chung // Journal of Headache Pain. – 2017. – Vol.18, №1. – P.29. – Access mode: doi: [10.1186/s10194-017-0738-x](https://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0738-x)

20. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review / N.Stocchetti, F.S.Taccone, G.Citerio [et al] // Critical Care. – 2015. – Vol.19. – R.186. – [Published: 21 April 2015] – Access mode: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0887-8>

21. Hahne K. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges / K.Hahne, G.Monning, A.Samol // Vascular Health & Risk Management. – 2016. – Vol.12. – P.65-74. [Published online 2016 Mar 7]. – Access mode: doi:  [10.2147/VHRM.S81807](https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S81807)

22. Low rate of asymptomatic cerebral embolism and improved procedural efficiency with the novel pulmonary vein ablation catheter GOLD: results of the PRECISION GOLD trial / Y. De Greef, L.Dekker, L.Boersma [et al] // Europace. – 2016. – Vol.18, №5. – P.687-695. – Access mode: doi: [10.1093/europace/euv385](https://dx.doi.org/10.1093/europace/euv385)

23. Dietary pattern, inflammation and cognitive decline: The Whitehall II prospective cohort study / M.Ozava, M.Shipley, M.Kivimaki [et al] // Clinical Nutrition. – 2017. – Vol.36, №2. – P.506-512. – Access mode: doi:  [10.1016/j.clnu.2016.01.013](https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.013)

24. Association of Inflammation and Possible Mild Cognitive Decline Measured by the Stroop Cognitive Function Test [Електронний ресурс] / F.Fabregue, E.Butkowski, A.Voigt [et al] // Journal of Alzheimers Disease & Parkinsonism. – 2016. – Vol.6. – P.237. [Published date: May 27, 2016] – Access mode: doi:10.4172/2161-0460.1000237

25. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery / J.A.Hudetz, S.D.Gandhi, Z.Iqbal [et al] // Journal of Anesthesiology. – 2011. – Vol.25. – P.1-9.

26. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference / M.Sartelli, F.Catena, M.Fikri [et al] // World Journal of Emergency Surgery. – 2017. – Vol.12. – P.22. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0132-7>

27. Guideline for the Diagnostic Pathway in Patients with Acute Abdominal Pain / S.L.Gans, M.A.Pols, J.Stoker [et al] // Digestive Surgery. – 2015. – Vol.32. – P.23-31.

28. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke / M.Karsy, A.Brock, J.Guan [et al] // Journal of Neurosurgery. – 2017. – Vol.42, №4. – P.E3.

29. Дубовская С.С. Изучение особенностей когнитивной дисфункции у геронтологических больных в послеоперационном периоде и методы ее коррекции / С.С.Дубовская, Н.Д.Битчук, Д.Р.Мещанина // Велес.– 2016. ‑ №1-3 (31). – С.111-115.

30. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста: методические рекомендации / [Л.В.Усенко, Ризк Шади Ейд, А.А.Криштафор и др.] – Днепропетровск: Днепропетровская государственная медицинская академия, 2008. – 60с.

31. Lezak M.D. Neuropsychology assessment, the fifth edition; editors: Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler, and Daniel Tranel / M.D.Lezak – Oxford: Ozford University Press, 2012. – 1200 p.

32. Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно – Москва, 2005. – 71 с.

33. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека / А.Р.Лурия – Санкт-Петербург: Питер, 2008. – 624 с.

34. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: учебное пособие для студ. высших. учеб. Заведений / А.Р.Лурия — Москва: Издательский центр «Академия», 2003. — 384 с.

35. Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the Brain / R. Nieuwenhuys – Berlin-Heidelberg-New York-Toronto: Springer-Verlag, 1985. – 235 p.

36. Lu W. Development of Fast Neurotransmitter Synapses: general principles / W.Lu, Y.Chen // Brain Research Bulletin. – 2017. – Vol.129. – P.1-90.

37. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В.В.Фролькис ‑ Ленинград: Наука, 1988. – 239 с.

38. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / В.В.Захаров, Н.В.Вахнина // Эффективная фармакология. – 2014. – №1. – С.36-43.

39. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н.Н.Яхно, И.С.Преображенская, В.В.Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С.30-34.

40. Деменции: руководство для врачей / [Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др.] – Москва: МЕДпресс-информ, 2010. – 264 с.

41. Мурашко Н. Когнітивні й емоційно-афективні порушення при дисциркуляторній енцефалопатії: клінічна характеристика та лікування / Н.Мурашко, Г.Панікарський // Ліки України. – 2004. – №11 (88). –С.120-121.

42. Larrabee G.J. Estimated prevalence of age associated memory impartment derived from standartized test of memory function / G.J.Larrabee, T.M.Crook // [International Psychogeriatrics](https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics). – 1994. – Vol.6, №1. – P.95-104.

43. Cognitive impartment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A.Di Carlo, M.Baldereschi, L.Amaducci [et al] // [Journal of the American Geriatrics Society](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291532-5415). – 2000. – Vol.48. – P.775-782.

44. Morris J.C. The neurology of aging: normal versus pathologic change / J.C.Morris, D.Q.McManus // Geriatrics. – 1991. – Vol.46. – P.47-48.

45. Creasey H. The aging human brain / H.Creasey, S.I.Rapoport // Annals of Neurology. – 1985. – Vol.17. – P.2-10.

46. Morrison J.H. Life and death of neurons in the aging brain / J.H.Morrison, P.R.Hof // Science. – 1997. – Vol.278. –P.412-419.

47. Muravchick S. Central Nervous System: Geroanesthesia: Principles for Management of the Elderly Patient / S.Muravchick – St. Louis: Mosby-Year Book, 1997. – P.78-113.

48. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain / D.F.Wong, H.N.Wagner, R.F.Dannals [et al] // Science. – 1984. – Vol.226. – P.1393-1396.

49. Severson J.A. Neurotransmitter receptors and aging / J.A.Severson // [Journal of the American Geriatrics Society](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291532-5415)– 1984. –Vol.32. – P.24-27.

50. Чепкий Л.П. Геріатрична анестезіологія та реаніматологія / Л.П.Чепкій, Л.В.Усенко – Київ: Здоров’я. – 1994. – 256 с.

51. Яхно Н.Н. Изменения центральной нервной системы при старении / Н.Н.Яхно, А.Ю.Лавров // Нейродегенеративные болезни и старение (руководство для врачей) под ред. И.А.Завалишина, Н.Н.Яхно, С.И.Гавриловой – Москва, 2003. – С.242-261.

52. Оптимизация предоперационной подготовки и профилактика гемодинамических нарушений во время анестезии у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей гипертонической болезнью / В.А.Гурьянов, А.Ю.Потемкин, Н.И.Ерошин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2000.‑ №2. ‑ С.7-11.

53. Шнайдер Н.А. Роль и место фармакологической церебропротекции в профилактике и коррекции когнитивной недостаточности: гипотезы и доказательства / Н.А.Шнайдер // Здоров’я України. – 2007. – №3(160). – С.29-30.

54. Мониторирование транскраниального кровотока при регионарной анестезии у лиц пожилого и старческого возраста / Н.М.Федоровский, В.М.Косаченко, С.Б.Корсунский [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2003.‑ №3. –С.23-26.

55. Послеоперационные когнитивные нарушения у гериатрических больных и их профилактика [Електронний ресурс] / Л.А. Соловьева, К.А. Грязнов, В.Н. Кохно [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – Access mode: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=872>

56. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture / Y.Gustafson, D.Berggren, B.Brännström [et al] // [Journal of the American Geriatrics Society](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291532-5415). – 1988. ‑ Vol.36. – P.525-530.

57. Long-term postoperative dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study / J.T.Moller, P. Cluitmans, L.S.Rasmussen [et al] // Lancet. ‑1998 ‑ Vol.351(9106). – P.857-861.

58. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery / M.F.Newman, J.L.Kirchner, B.Philips-Bute [et al] // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol.344.‑P.395-402.

59. O’Keefe S.T. ÁN. Postoperative delirium in the elderly / S.T. O’Keefe, A.N. Chonchubhair // British Journal of Anaesthesia. ‑1994. – Vol.73. – P.673-687.

60. Давыдов В.В. Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина / В.В.Давыдов, М.И.Неймарк // Общая реаниматология. −2005. −Т.1. −№2. −С.48-52.

61. Ибрагимов Н.Ю. Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика: автореф. дисc. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37. «Анестезиология и реаниматология» и 14.00.18 – «Психиатрия» / Н.Ю. Ибрагимов. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.

62. Bedford P.D. Adverse effects of anaesthesia on old people / P.D.Bedford // Lancet. – 1955. – Vol.269 (6884). – P.259-263.

63. Усенко Л.В. Когнитивные нарушения после общей анестезии при экстракардиальных вмешательствах и эффект раннего введения тиоцетама в послеоперационном периоде / Л.В. Усенко, И.С. Полинчук // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 6(44). – С. 132-136.

64. Monk T.G. Postoperative cognitive disorders / T.G.Monk, C.C.Price // [Current Opinion in Critical Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/journals/curr-opin-crit-care/). – 2011. – Vol.17, №4. – Access mode: doi: [10.1097/MCC.0b013e328348bece](https://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece)

65. Houx P.J. Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task / P.J.Houx, F.W.Vreeling, J.Jolles // Brain & Cognition. – 1991. – Vol.15. – P.246-260.

66. Parkin A.J. Memory: Phenomena, Experiment and Theory / A.J.Parkin – Cornwell: Psychology Press, a member of the Taylor & Francis group, 2017.–226p.

67. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции / Н.А.Шнайдер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 5-6. – С. 64-68.

68. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly / J.Canet, J.Raeder, L.S.Rasmussen [et al] // Acta Anesth. Scand. – 2003. – Vol. 47, № 10. – P. 1204-1210.

69. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review / S.Neuman, J.Stygall, C.Hurani [et al] // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 572-590.

70. Шнайдер Н.А. Постоперационная когнитивная дисфункция / Н.А.Шнайдер // Неврологический журнал. – 2005. – Т.10, №4. – С.37-43.

71. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / H.Abildstrom, L.S.Rasmussen, P.Rentowl [et al] // Acta Anesth. Scand. – 2000. – Vol.44, №10. – P.1246-1251.

72. Kadoi Y. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / Y.Kadoi, F.Goto // Journal of Anesthesiology. – 2007. – Vol.21, №3. – P.330-335.

73. Исаев С.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационный период // С.В. Исаев, В.В. Лихванцев, В.В. Кичин // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 3. – С.67-69.

74. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly / V.A.Lawrence, H.P.Hazuda, J.E.Cornell [et al] // Journal of the American College of Surgeons. – 2004. – Vol.199, №5. – P.762-772. – Access mode:DOI: [10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.280](http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.280)

75. Outcomes Associated with Delirium in Older Patients in Surgical ICUs / M.C.Balas, M.B.Happ, W.Yang [et al] // Chest. – 2009. – Vol.135. – P.18-25. – Access mode: doi: 10.1378/chest.08-1456.

76. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение) / Н.А.Шнайдер, В.В.Шпрах, А.Б.Салина // Материалы конференции «Новые компьютерные технологии». Красноярск, 2005. – С.95.

77. Давыдова Н.С. Возможные критерии прогноза нарушений мозгового кровообращения при анестезии / Н.С.Давыдова // Вестник интенсивной терапии.‑ 2004. – №5. – С.232-234.

78. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С.В.Исаев, В.В.Лихванцев, В.В.Кичин [и др.] // Материалы IX съезда анестезиологов и реаниматологов РФ, Иркутск: 27-29 сентября 2004. ‑ С.113-114.

79. Губина-Вакулик Г.И., Фесенко У.А. Морфологическая оценка действия кетамина и нейропротекторных свойств пирацетама и сульфата магния на кортикальные нейроны у крыс / Г.И.Губина-Вакулик, У.А.Фесенко // Експериментальна i клiнiчна медицина. – 2010. ‑ №1. – С.50-56.

80. Holtzer S. Anesthesia risks / S.Holtzer, J.Marty // [La Revue du Practicien](http://europepmc.org/search;jsessionid=24E10D71EFD092C38103321C0F49532D?query=JOURNAL:%22Rev+Prat%22&page=1). – 2001. – Vol.51, №8. – P.851-856.

81. Johansen J.W. Esmolol promotes electrocncephalographic hurst suppression during propofol/alfentanil anesthesia / J.W.Johansen // Anesthesia & Analgesia.‑ 2001. – Vol.93. – P.1526-1531.

82. Pedersen Т. Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention / T.Pedersen, S.H.Johansen // Anaesthesia. – 1989. – Vol.44, №6. – P.504-508.

83. Comparative study of short-term recovery of mental efficiency after anaesthesia / J.E.Simpson, C.J.Glynn, A.G.Cox [et al] // British Medical Journal.‑ 1976. – № 6025. – P.1560-1562.

84. Bittner E.A. Brief review: anesthesia neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer’s disease / E.A.Bittner, Y.Yue, F.Xie // Canadian Journal of Anaesthesia. –2011. – Vol. 50, № 2. – P. 216-223.

85. Anestetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer’s disease / V.Fodale, L.B.Santaria, D.Schifilliti [et al] // Anesthesia. – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 388-395.

86. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics / S.L.Bianchi, T.Tran, C.Liu [et al] // Neurobiology of Aging.‑ 2008. – Vol.29, №7. – P.1002-1010.

87. Alzheimer's disease: The next frontier-Special Report 2017 / J.Karlawish, C.R.Jack, W.A.Rocca [et al] // [Alzheimer’s & Demen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314660)tia. – 2017. – Vol.13, №4. – P.374-380.

88. Факторы риска нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде у пожилых пациентов / Н.Ю.Ибрагимов, К.М.Лебединский, Б.Е.Микиртумов [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV, № 4. – С. 21-25.

89. Соловьева Л.А. Послеоперационные нарушения сознания у гериатрических больных / Л.А.Соловьева // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 3. – С. 71-74.

90. Loepke A.K., Soriano S.G. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function / A.K.Loepke, S.G.Soriano // Anesthesia & Analgesia. – 2008. – Vol. 106, № 6. – P. 1681-1707.

91. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L.S.Rasmussen, T.Jonson, H.M.Kuipers [et al] // Acta Anesth. Scand. ‑ 2003. – V.47, № 9. – P.1188-1194.

92. Anesthetic Neuroprotection in Experimental Stroke in Rodents: A Systematic Review and Meta-analysis / D.P.Archer, A.M.Walker, S.K.McCann [et al] // Anesthesiology. – 2017. – Vol.126, №4. – P.653-665. – Access mode: doi:10.1097/ALN.0000000000001534

93. Warner D.S. Anesthetic Neuroprotection? It’s Complicated / D.S.Warner, H.Sheng // Anesthesiology. – 2017. – Vol.126, №4. – P.579-581. – Access mode: doi:10.1097/ALN.0000000000001535

94. Xu D. General anesthetics protects against cardiac arrest-induced brain injury by inhibiting calcium wave propagation in zebrafish / D.Xu, B.Wang, X.Zhao // Molecular Brain. – 2017. – Vol.10. – P.44. – Access mode:  doi: [10.1186/s13041-017-0323-x](https://dx.doi.org/10.1186/s13041-017-0323-x)

95. Оценка степени мозгового повреждения при общей анестезии в реконструктивной хирургии сонных артерий / М.И.Неймарк, В.В.Шмелев, В.Ю.Симагин [и др.] // Сборник докладов IV съезда анестезиологов и реаниматологов Запада России – Санкт-Петербург, 2007. – С.138-139.

96. Abraham M. Protecting the anaesthetized brain / M.Abraham // Journal of Neuroanaesthesiology & Critical Care. – 2014. – Vol.1. – P.20-39.

97. Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С.Евтушенко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №3. – С.20-27.

98. Мельникова В.Е. Нейропротекция при ишемии головного мозга / В.Е.Мельникова, А.А.Шмонин / Фарматека. – 2012. – №9. – С.36-42.

99. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции / А.А.Хижняк, А.С.Соколов, С.С.Дубовская [и др.] // Медицина невідкладних станів. – 2016. ‑ №4(75). – С.84-88.

100. Косарев В.В. Клиническая фармакология ноотропов / В.В.Косарев, С.А.Бабанов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 5(36). – С. 64-68.

101. Усенко Л.В. Когнитивсберегающие технологии в анестезиологии / Л.В.Усенко, И.С.Полинчук, С.В.Болтянский // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2011. – № 2(Д). – С. 192-193.

102. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии / Е.Н.Клигуненко, Л.А.Дзяк, Ю.А.Площенко [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 41-50.

103. Постгипоксическая энцефалопатия: возможности коррекции / В.В.Никонов, И.Б.Савицкая, А.Н.Нудьга [и др.] // Медицина невідкладних станів. – 2008. – № 4(17). – С. 65-71.

104. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic / N.A.Suliman, C.N.Mat Taib, M.A.Mohd Moklas [et al] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – Vol.1. – P.12.

105. Сазонова А. Ноотропные препараты – стремление к разуму [Електронний ресурс] / А.Сазонова // Провизор. – 2005. – №16. – Access mode: <http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N16/art_41.php>

106. Бурчинский С.Г. Ноотропы как фармакологические средства: новые стратегии, новые возможности / С.Г.Бурчинский // Журнал практического врача. – 2003. – № 1. – С. 63-68.

107. Терапевтическая эффективность нового церебропротективного и ноотропного препарата тиоцетам в остром периоде тяжелой ЧМТ / Д.А.Середа, Ю.К.Дейниченко, И.Ф.Беленичев [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №2(3). – С.15-17.

108. Влияние тиотриазолина на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт / С.М.Кузнецова, Ф.В.Юрченко // Здоров'я України. – 2006. – №10. – С.46-49.

109. Тиоцетам – новый церебропротекторный и ноотропный препарат / И.Ф.Беленичев, И.В.Сидорова // Новости медицины и фармации. – 2004. – №13. – С.3-4.

110. Старченко А.А. Клиническая нейрореаниматология: справочник / А.А.Старченко – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургское медицинское издательство. – 2002. – 672 с.

111. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее и будущее / В.Р.Стец, И.Ф.Беленичев, И.А.Мазур [и др.] // Здоров'я України. – 2004. – №18. – С.1-3.

112. Перспективы применения нейропротекторов в терапии преэклампсии / В.И.Черний, А.Н.Колесников, В.В.Колесникрва [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – №10 (214). – С.8-10.

113.Дзяк Л.А. Эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий / Л.А.Дзяк, В.А.Голик // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – №4. – С.112-116.

114. К вопросу об эффективности алгоритма ведения больного в острейшем периоде ишемического инсульта / В.И.Ершов, А.Ю.Леонтьев, А.И.Сафронова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – №3(178). – С.199-202.

115. Синьков С.В. Влияние витаминно-антиоксидантного комплекса на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях / С.В.Синьков, А.Ю.Миндияров // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2006. ‑ №1. – С.110-115.

116. Агафьина А. Эффективность нейрометаболического протектора витаминно-антиоксидантнго комплекса у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) / А.Агафьина, А.Коваленко, С.Русянцева // Врач.‑ 2006. ‑№1. – С.60-65.

117. Афанасьев В.В. Витаминно-антиоксидантный комплекс в интенсивной терапии / В.В. Афанасьев // Сборник статей по применению витаминно-антиоксидантного комплекса (2002‑2006) Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2006. – С.7-20.

118. Багненко С. Ф. Применение витаминно-антиоксидантного комплекса в коррекции метаболических нарушений у больных с разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / С.Ф.Багненко // Вестник интенсивной терапии. – 2006. ‑№3.‑ С.29-32.

119. Ключева Е.Г. Применение препарата витаминно-антиоксидантного комплекса в неврологии / Е.Г. Ключева // Сборник статей по применению витаминно-антиоксидантного комплекса (2002‑2006) Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2006. – С.24.

120. Применение витаминно-антиоксидантного комплекса при токсической и постгипоксической энцефалопатии: пособие для врачей / [Г.А.Ливанов, Б.В.Батоцыренов, С.И.Глушков и др.] – Санкт-Петербург, 2004. – 44 с.

121. Лечение пациентов с центрогенной лихорадкой с применением препаратов для устранения митохондриальной дисфункции / В.В.Никонов, С.В.Курсов, А.В.Белецкий [и др.] // Медицина невідкладних станів. – 2016. – №7 (78). – С.51-55.

122. Особливості гемодинамічних ефектів інозину (короткий літературний огляд з результатами власних досліджень) / С.В.Курсов, В.В.Ніконов, А.А.Хижняк [та ін.] // Медицина невідкладних станів. – 2013. – №1 (48). – С.  86-92.

123. Застосування рибоксину в умовах критичних станів / А.А.Хижняк, В.В.Ніконов, С.В.Курсов [та ін.] // Медицина невідкладних станів. – 2010. – №4 (29). – С.28-34.

124. Ciruela F. Special Issue: Adenosine Receptors / F.Ciruela, E.Sotelo // Molecules. – 2017. – Vol.22, №7. – P.1220. – Access mode: doi:[10.3390/molecules22071220](http://dx.doi.org/10.3390/molecules22071220)

125. Fried N.T. The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review / N.T.Fried, M.B.Elliott, M.L.Oshinsky // Brain Sciences. – 2017. – Vol.7, №3. – P.30.

126. Сергеев В.П. Рецепторы физиологически активных веществ / Сергеев В.П., Шимановский Н.Л., Петров В.И. – Москва-Волгоград: Семь ветров, 1999 – 639с.

127. Niu P.P. Inosine for multiple sclerosis [Електронний ресурс] / P.P. Niu, Y.H.Wu, Y.Yang // Cochrane Database Systematic Reviews / Cochrane Library [First published: 22 August 2017] – Access mode: DOI: 10.1002/14651858.CD012772

128. Enduring reversal of neuropathic pain by a single intrathecal injection of adenosine 2A receptor agonists: a novel therapy for naturopathic pain / L.Loram, J.A.Harrison, E.M.Sloane [et al] // Journal of Neuroscience. – 2009. – Vol.29, №4. – P.14015-14025.

129. Anti-inflammatory effects of inosine in allergic lung inflammation in mice: evidence for the participation of adenosine A2A and A3 receptors / F. da Rocha Lapa, A.P. Ligeiro de Oliveira, B.G.Accetturi [et al] // Purinergic Signaling. – 2013. – Vol.9, №3. – P.325-336.

130. Neuroprotective effects of adenosine desaminase in the striatum / R.Tamura, H.Ohta, Y.Satoh [et al] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2016. – Vol.36, №4. – P.709-720.

131. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose / E.Scharbarg, M.Daenens, F.Lemaitre [et al] // Scientific Reports. – 2016. – Vol.6. – P.19107. – Access mode: doi: [10.1038/srep19107](https://dx.doi.org/10.1038/srep19107)

132. Фатуллаева К.Ф. Влияние витаминно-антиоксидантного комплекса на показатели ранней послеоперационной реабилитации онкологических больных: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37. «Анестезиология и реаниматология» / К.Ф. Фатуллаева. – Москва, 2009. – 26 с.

133. Полищук В.И. Техника и методика реографии и реоплетизмографии / В.И.Полищук, Л.Г.Терехова – Москва: Медицина, 1983. – 176с.

134. Jakovljevic D.G. Bioimpedance and bioreactance methods for monitoring cardiac output / D.G.Jakovljevic, M.I.Trenell, G.A.MacGowan // [Best Practice & Research: Clinical Anaesthesiology](https://www.journals.elsevier.com/best-practice-and-research-clinical-anaesthesiology). – 2014. – Vol.28, №4. – P.381-394.

135. Оцінка стану життєво-важливих функцій організму людини в реаніматології: методичні рекомендації / [В.В.Ніконов, С.В.Курсов, О.В.Білецький та ін.] – Харків: ХМАПО, 2017. – 31 с.

136. Rogers W.K. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen / W.K.Rogers, L.Garcia // Chest. – 2017. [Article in press; 24 August 2017] – 13 pages. – Access mode: [http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)31319-3/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692%2817%2931319-3/pdf)

137. Клиническая лабораторная диагностика: руководство / [под редакцией В.В.Долгова и В.В.Меньшикова] – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

138. Hughes P.J. Classification Systems for Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / P.J.Hughes // Medscape. Drugs & Diseases [Updated: Apr 27, 2017]. – Access mode: <http://emedicine.medscape.com/article/1925597-overview>

139. Ивченко Г.И. Введение в математическую статистику: учебник / Г.И.Ивченко, Ю.И.Медведев – Москва: Издательство ЛКИ, 2010. – 600 с.

140. Корреляционный анализ. Использование MS Excel для расчета коэффициента корреляции [Електронний ресурс] / ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России Кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом медицинской информатики – Казань, 2011. – 18 с. – Access mode: <http://medstatistic.ru/articles/correlacia.pdf>

141. Баусов Е. О. Коррекция послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных после хирургического вмешательства / Е.О. Баусов // Міжнародний медичний журнал. − 2015. − №4(84). − С.84-87.

142. Хижняк А.А. Вплив загальної анестезії на ступінь когнітивних змін у хворих похилого віку з ургентною хірургічною патологією / А. А. Хижняк, К.Г. Михневич, Є.О. Баусов [та ін.] // Медицина невідкладних станів. −2015. − №5(68). − С.140-143

143. Хижняк А.А. Зміни вищої мозкової діяльності під впливом загальної анестезії / А.А. Хижняк, С.С. Дубівська, Є.О. Баусов // Медицина сьогодні і завтра. − 2013. − № 2 (59). − С. 49-53.

144. Баусов Є. О. Вплив віку на ступінь післяопераційної когнітивної дисфункції у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій / Є.О. Баусов, Ю.В. Волкова, М.О. Долженко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. −2015. − №2 (6). − С. 67-74

145. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции // А.А. Хижняк, А.С. Соколов, С.С. Дубовская [и др.] // Медицина невідкладних станів. − 2016. − №4(75). − 2016. − С. 84-88.

146. Дубовская С.С. Динамика результатов коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических пациентов / С.С. Дубовская, А.С. Соколов, Е.А.Баусов // Материалы Девятой научно-практической конференции неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием (31 марта – 1 апреля), 2016 . − С.42-43.

147. Патент на корисну модель №89336 UA, Україна А61М5/00. Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій / А.А.Хижняк, С.С.Дубівська, Є.О.Баусов, К.Г.Михневич, М.Д.Бітчук, В.О.Науменко, Н.В.Григоренко, Т.С.Голубка, О.В.Доленко. Харківcький національний медичний університет. – №u201315576; заявлено 31.12.2013; опубліковано 10.04.2014. – Бюл.№7.

148. Zhao F. Effect of Hypoxic Injury in Mood Disorder [Електронний ресурс] / F.Zhao, J.Yang, R.Cui // Hindawi: Neural Plasticity. – 2017. – Vol.2017. – Article ID6986983; [10 pages] [Received 24 March 2017; Revised 26 May 2017; Accepted 6 June 2017; Published 22 June 2017] – Access mode: <https://doi.org/10.1155/2017/6986983>

149. Cognitive function during exercise under severe hypoxia / T.Komiyama, K.Katsyama, M.Sudo [et al] // Scientific Reports. – 2017. – Vol.7. – P.10000. – Access mode: doi: [10.1038/s41598-017-10332-y](https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10332-y)

150. Bronas U.G. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise [Електронний ресурс] / U.G.Bronas, H.Puzantian, M.Hannan // Hindawi: BioMed Research International. – 2017. – Vol.2017. – Article ID 2726369; [10 pages] [Received 27 November 2016; Accepted 28 February 2017; Published 19 April 2017] – Access mode: <https://doi.org/10.1155/2017/2726369>

151. Shaker M. Hepatic Encephalopathy [Електронний ресурс] / M.Shaker // Cleveland Clinic Center for Continuing Education: Disease Management; [Published: June 2014; Last Reviewed: August 2017] – Access mode: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/hepatic-encephalopathy/>

152. Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interlukin-6-dependent mechanisms in aged mice / Y.Dong, Z.Xu, L.Huang [et al] // Medical Gas Research. – 2016. – Vol.6, №4. – P.180-186.

153. Association of JNC-8 and SPRINT Systolic Blood Pressure Levels with Cognitive Function and Related Racial Disparity / I.Hajjar, K.J.Rosenberger, A.Kulsheshtha [et al] // JAMA Neurology. – 2017. – Vol.74, №10. – P.1199-1205.

154. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association / C.Iadecola, K.Yaffe, J.Biller [et al] // Hypertension. – 2016. – Vol.68, №6. – e67-e94.

155. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination / E.R.Prof, K.S.Chan, V.D.Dinglas [et al] // Critical Care. – 2015. – Vol.19, №1. – R.220.

156. Dodd J. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia / J.Dodd // Alzheimer’s Research & Therapy. – 2015. – Vol.7, №1. – P.32.

157. Early prediction of postoperative liver dysfunction and clinical outcome using antithrombin III-activity [Електронний ресурс] / D.Pereyra, F.Offensperger, F.Klinglmueller [et al] // PLoS One. – 2017. – Vol.12, №4. – e 0175359. – Access mode: doi:  [10.1371/journal.pone.0175359](https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175359)

158. Herrine S.K. Postoperative Liver Dysfunction [Електронний ресурс] / S.K.Herrine, V.Dean // MSD Manual: Professional Version; [Last full review/revision May 2016] – Access mode: <https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/postoperative-liver-dysfunction>

159. Kidney Function and Cognitive Impairment in People Aged 80 Years and Over with Untreated Hypertension: A Cross-Sectional Survey / H.Wang, T.Liu, H.Jiang [et al] // Kidney Blood Pressure Research. – 2016. – Vol.41. – P.70-77. – Access mode: <https://doi.org/10.1159/000368550>

160. Cognitive impairment and dementia in older adults with chronic kidney disease: A review / A.R.Zammit, M.J.Katz, M.Bitzer [et al] // [Alzheimer Disease & Associated Disorders](http://journals.lww.com/alzheimerjournal/pages/default.aspx). – 2016. – Vol.30, №4. – P.357-366.

**ДОДАТОК**

**Список публікацій здобувача**

***Роботи, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***

**Баусов Е.А.**  Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции // А.А. Хижняк, А.С. Соколов, С.С. Дубовская, О.В. Кудинова, **Е.А. Баусов**, Н.Д. Битчук // Медицина невідкладних станів. − 2016. − №4(75). − 2016. − С. 84-88. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Е.О.** Коррекция послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных после хирургического вмешательства /

**Е.О. Баусов** // Міжнародний медичний журнал. − 2015. − №4(84). − С.84-87.

**Баусов Є.О.** Вплив загальної анестезії на ступінь когнітивних змін у хворих похилого віку з ургентною хірургічною патологією / А. А. Хижняк, К.Г. Михневич, **Є.О. Баусов**, С.С. Дубівська // Медицина невідкладних станів. −2015. − №5(68). − С.140-143. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Є.О.** Вплив віку на ступінь післяопераційної когнітивної дисфункції у геронтологічних хворих після невідкладних абдомінальних операцій /

**Є.О. Баусов**, Ю.В. Волкова, М.О. Долженко // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. −2015. − №2 (6). − С. 67-74. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов** **Є.О.** Зміни вищої мозкової діяльності під впливом загальної анестезії / А.А. Хижняк, С.С. Дубівська, **Є.О. Баусов** // Медицина сьогодні і завтра. − 2013. − № 2 (59). − С. 49-53. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

**Баусов Е.А.** Состояние послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста // С. С. Дубовская, Е.А. Баусов, Н.Д. Битчук // Медицина сьогодні і завтра. − №4(73). − 2016. − С. 37 – 41. *Дисертантом проведений огляд літератури, зібраний клінічний матеріал, проведена статистична обробка даних та написання статті.*

***Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації***

**Е.А.Баусов** Динамика результатов коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических пациентов / С.С. Дубовская, А.С. Соколов, **Е.А.Баусов** // Материалы Девятой научно-практической конференции неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием (31 марта – 1 апреля) – Сыктывкар, 2016 . − С.42-43.

Патент на корисну модель №89336 UA, Україна А61М5/00. Спосіб корекції післяопераційних когнітивних дисфункцій / А.А.Хижняк, С.С.Дубівська, **Є.О.Баусов**, К.Г.Михневич, М.Д.Бітчук, В.О.Науменко, Н.В.Григоренко, Т.С.Голубка, О.В.Доленко. Харківcький національний медичний університет. – №u201315576; заявлено 31.12.2013; опубліковано 10.04.2014. – Бюл.№7.

**Апробація результатів дисертаційної роботи**

Основні положення дисертаційної роботи представлено й обговорено на VI Національному конгресі анестезіологів України (м. Львів, 2013 р.); симпозіумі з міжнародною участю «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії, невідкладних станів та лікування болю» (м. Дніпропетровськ, 2013 р.); обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні напрямки розвитку в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Полтава, 2014р.), Міжнародному конгресі з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl» (м. Одеса, 2014 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Нове в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Харків, 2014р.), засіданні Асоціації анестезіологів м. Харкова і Харківської області (2014 р.), обласній науково-практичній конференції анестезіологів «Сучасні тенденції в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Полтава, 2017р.).