

А.М. Овезов • А.С. Котов • М.В. Пантелеева • А.В. Луговой

# Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей школьного возраста

Учебно-методическое пособие

Делирий  
Когнитивный дефицит  
*Ингаляционная анестезия*  
Нейropsychологическое тестирование  
**Анестетики**  
Нейропротекция  
*Внутривенная анестезия*  
Детская популяция  
*Z-оценка*

Москва • 2018



**МОНИКИ**  
1775

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



**Министерство здравоохранения Московской области**  
**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области**  
**«Московский областной научно-исследовательский клинический институт**  
**им. М.Ф. Владимирского»**  
***Факультет усовершенствования врачей***

**«Утверждаю»**  
Декан факультета усовершенствования врачей  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д-р мед. наук, профессор О.Ю. Александрова  
Протокол заседания ученого совета № 4 от 25.12.2017

**А.М. Овезов, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой**

## **Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей школьного возраста**

***Учебно-методическое пособие***

**Москва**  
**2018**

Учебное пособие посвящено актуальной междисциплинарной проблеме – послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста. Освещены вопросы этиологии, патогенеза, критериев диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции, представлены сведения о клинической структуре, основных принципах специфической профилактики этого осложнения, распространенности послеоперационных когнитивных нарушений при применении тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола у детей школьного возраста.

Пособие предназначено для неврологов, анестезиологов, педиатров, медицинских психологов.

#### **Авторы:**

**А.М. Овезов** – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**А.С. Котов** – д-р мед. наук, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**М.В. Пантелеева** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. детского неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

**А.В. Луговой** – науч. сотр. отделения анестезиологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

#### **Рецензенты:**

**П.Н. Власов** – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Д.В. Федерякин** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

## Содержание

Введение .....	4
Современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции у детей .....	5
Эпидемиология послеоперационной когнитивной дисфункции .....	9
Этиопатогенез и факторы риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции .....	11
Критерии диагностики .....	12
Нейропротекция .....	15
Заключение .....	23
Литература .....	24
Тестовые вопросы .....	28

## Введение

Величайшее медицинское открытие настоящего времени – анестетики, позволяющие проводить диагностические процедуры и хирургические вмешательства даже у самых маленьких пациентов, снижая негативные стрессовые реакции организма на проведение данных манипуляций [25]. Ежегодно миллионы пациентов различного возраста во всем мире подвергаются воздействию общей анестезии. Изменения во всех жизненно важных органах и системах, вызываемые гетерогенным классом химических соединений, реализуются через множественные механизмы, которые до сих пор полностью не изучены [11, 16]. Основная мишень действия анестетиков – центральная нервная система. Ранее считалось, что эффекты анестезии проявляются только при проведении анестезиологического пособия и исчезают при выведении анестетика из организма и пробуждении пациента. Однако общая анестезия, помимо основного анальгезирующего и гипногенного эффекта, может вызывать и ряд побочных, в частности, в последние десятилетия накоплены данные о способности общей анестезии оказывать нейротоксический эффект на головной мозг [25].

Несмотря на то, что применение общих анестетиков направлено на уменьшение негативных стрессовых реакций организма, связанных с проведением медицинских манипуляций у пациентов детского возраста, в последние годы появляется все больше сведений о развитии церебральных осложнений после применения общего обезболивания. Ссылаясь на данные клинических исследований ряда авторов, можно заключить, что наиболее подвержен неблагоприятным воздействиям анестетиков развивающийся мозг, в котором активируются процессы апоптоза и нейродегенерации, что, возможно, приводит в отсроченном периоде к нарушению познавательных функций и поведенческим расстройствам. Одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений послеоперационных осложнений со стороны центральной нервной системы признается послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД, англ. postoperative cognitive dysfunction) – когнитивные расстройства, которые возникают в раннем и сохраняются в позднем послеоперационном периоде, проявляются в виде нарушений памяти, внимания, мышления, речи и других высших корковых функций и подтверждаются данными нейропсихологического тестирования [8, 18, 19, 28, 33, 48].

ПОКД развивается при любом виде анестезиологического пособия, даже при применении анестетиков с доказанным нейропротективным

действием, различаясь лишь длительностью и тяжестью проявлений [7, 10, 19, 25]. В частности, проведенные исследования показали наличие дозозависимого нейротоксического эффекта у пропофола, клинически проявляющегося в виде послеоперационных нарушений когнитивного потенциала у 40–50% детей школьного возраста [6, 36].

При этом пропофол – один из наиболее распространенных анестетиков, используемых для анестезиологического обеспечения как операций любой травматичности, так и диагностических манипуляций у пациентов детского возраста. А ведь именно у детей особенно важно сохранение познавательных способностей для дальнейшего успешного осуществления их основной социальной деятельности – обучения. Повреждение психики на период любой длительности, даже на одни сутки, приводит ребенка к отставанию в обучении, личностном и социальном развитии [3, 4, 20]. В связи с этим на сегодняшний день особенно актуальна не только проблема выбора того или иного метода анестезиологического пособия у детей, но и разработка методики интраоперационной церебропротекции.

Учитывая значительный объем оперативных вмешательств с применением общей анестезии в детской популяции, актуальность изучения этиопатогенеза ПОКД у детей, вопросов диагностики и стандартизации методов нейропсихологического тестирования для выявления когнитивных нарушений в послеоперационном периоде, а также разработки способов лечения и профилактики ПОКД в настоящее время не вызывает сомнений.

## **Современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции у детей**

### **Экспериментальные исследования нейротоксического влияния анестетиков на развивающийся мозг**

Развитие нервной системы человека – сложный и многоэтапный процесс, начинающийся с образования большого количества нейробластов в нервной трубке, избыток которых (до 50%) подвергается запрограммированной клеточной гибели – апоптозу, продолжающемуся в течение всей жизни. Наиболее активно апоптоз протекает в период новорожденности. Любое вмешательство в нормальный запрограммированный процесс апоптоза может приводить к негативным проявлениям в развитии и функционировании центральной нервной системы. Основные этапы развития нейронов определяются тонким балансом между различными

нейромедиаторами. Одни из основных нейротрансмиттеров нервной системы – глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – контролируют все аспекты миграции нейронов, дифференцировку и синаптогенез.

Центральная нервная система человека при рождении сформирована неравномерно по степени зрелости своих функций: спинной мозг и ствол мозга представляют собой зрелые и сформированные структуры, лимбическая система и кора головного мозга – незрелые структуры. Масса мозга новорожденного, составляющая приблизительно 335 г, удваивается к 6 месяцам и утраивается к 12 месяцам. Именно этот период (первый год жизни) считается у человека периодом синаптогенеза [24, 25, 28, 40].

В 1991 г. была опубликована одна из первых работ, доказывающих негативный эффект длительного воздействия галотана (начиная с внутриутробного периода и далее в течение нескольких недель постнатального периода) на синаптогенез, миелинизацию нейронов и ряд нейрокогнитивных параметров у крыс [31]. Дальнейшие исследования на животных также выявляли нейротоксические эффекты различных анестетиков на развивающийся мозг с последующим отсроченным изменением когнитивных и поведенческих функций [26, 29, 52]. Способность общих анестетиков таким образом вызывать апоптотическую нейродегенерацию с последующим отсроченным нарушением поведенческих и когнитивных функций была подтверждена рядом экспериментальных исследований на различных видах животных, включая приматов [15, 23, 35, 42, 53].

Убедительные данные о нейротоксичности анестетиков и возникновении когнитивного дефицита, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, в настоящее время четко не подтверждены клиническими исследованиями в человеческой популяции.

### Данные клинических исследований нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде в детской популяции

Главная цель клинических исследований у детей – определение влияния проведенного в разных возрастных периодах анестезиологического пособия на изменение когнитивных функций в ранний и отсроченный послеоперационный период.

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных исследованию связи анестезии, проведенной в раннем возрасте, и наличия отсро-



ченного когнитивного дефицита. Все опубликованные исследования имели те или иные методологические недостатки и носили ретроспективный характер, что привело к противоречивым результатам. Тем не менее, несмотря на это, эксперты Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics) были единодушны в своем мнении, озвученном на Национальной конференции, проведенной в 2012 г. в Новом Орлеане:

- безопасность применения общей анестезии в педиатрии не может быть установлена ни для одного из применяемых на сегодняшний день общих анестетиков;
- однократно проведенное оперативное вмешательство под общей анестезией, скорее всего, не приводит к негативным последствиям;
- многократное воздействие наркоза вызывает трудности в обучении, речевые и языковые проблемы, однако не ведет к поведенческим расстройствам;
- негативные эффекты общих анестетиков проявляются вне зависимости от наличия или отсутствия у пациента коморбидной патологии.

Учитывая возрастающий интерес к проблеме когнитивных послеоперационных нарушений, неоднозначность ее интерпретации, отсутствие единого метода выявления и оценки когнитивных расстройств, Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) совместно с Международным обществом анестезиологических исследований (The International Anesthesia Research Society – IARS) разработали программу SmartTots ([www.smarttots.org](http://www.smarttots.org)), направленную на определение долгосрочных негативных эффектов наркоза на когнитивные функции в детском возрасте и основанную на проведении крупных проспективных рандомизированных исследований. В рамках данной программы в 2012 г. начато многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование GAS, основной целью которого является оценка влияния регионарной и общей анестезии на нервно-психическое развитие у детей, прооперированных по поводу паховой грыжи в младенческом возрасте (максимальный гестационный возраст до 60 недель). Обследование проходят 720 пациентов, распределенных на две группы: с использованием общей анестезии на основе севофлурана (средняя длительность анестезии 54 минуты) или регионарной спинальной анестезии. Проведение оценки когнитивных функций с использо-

ванием батареи тестов для различных возрастных групп запланировано в возрасте 2 и 5 лет. В настоящее время доступны двухлетние данные результатов обследования 532 детей в практически равных соотношениях по двум группам (вторичные результаты), которые не выявили неблагоприятного воздействия однократной кратковременной анестезии на когнитивные функции. Первичный результат исследования будет состоять в проверке интеллекта в возрасте 5 лет [17].

Другое крупное мультицентровое сиблинговое исследование PANDA (Pediatric Anesthesia NeuroDevelopment Assessment) направлено на оценку нейропсихологического развития детей, оперированных по поводу паховой грыжи в возрасте до 3 лет, по сравнению с неоперированным близнецом. В исследование включены более 1000 практически здоровых детей, физический статус которых соответствует ASA I – ASA II. Средняя длительность общей анестезии составила 80 минут. Отсроченное скорректированное нейропсихологическое тестирование в возрасте 8–15 лет не выявило достоверных различий в показателях нейропсихологического развития среди практически здоровых детей с однократным воздействием общей анестезии, перенесенной в возрасте до 3 лет, по сравнению с их неоперированными братьями и сестрами.

Полученные данные не подтверждают явного нейротоксического воздействия анестетика. Однако следует обратить внимание, что длительность воздействия современного анестетика с доказанными нейропротективными свойствами составила не более 80 минут, что, возможно, явилось одной из потенциальных причин отсутствия явного нейротоксического эффекта. Данные сопоставимы и с результатами исследований, проведенных на животных: при короткой длительности анестезии отмечалось отсутствие неврологического дефицита, а нейротоксичность анестетиков и последующие нейрокогнитивные нарушения проявлялись только после более длительных воздействий (более 2 часов) [30, 32].

Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты этих масштабных исследований, 14 декабря 2016 г. FDA сделало заявление в отношении использования анестезии или седации у маленьких детей и беременных женщин, в котором подчеркивается потенциальный риск анестезии длительностью более 3 часов или использования нескольких процедур у детей младше 3 лет.

Убедительных доказательств, подтверждающих такое заявление, по результатам проводимых исследований в настоящее время недостаточ-

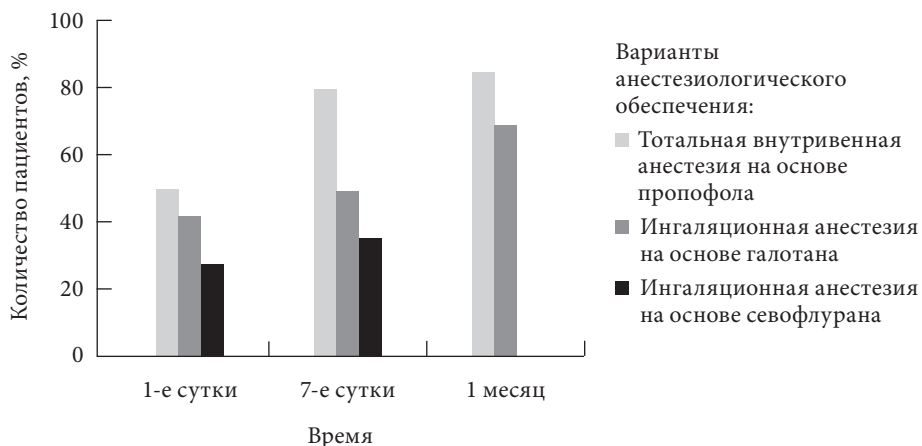
но, однако многочисленные экспериментальные данные и результаты когортных исследований у детей, приведенных в серии публикаций специалистов из клиники Мэйо (Mayo Clinic) и Медицинского центра округа Олмстед (Olmsted Medical Center), доказывающие рост степени нарушения когнитивных функций при повторных оперативных вмешательствах у пациентов младше 3–4 лет с достоверной зависимостью частоты синдрома гиперактивности с дефицитом внимания от количества общих анестезий в анамнезе, позволяют еще раз акцентировать внимание научной общественности на проблемах послеоперационных когнитивных расстройств в детском возрасте [44, 49].

Таким образом, нейротоксичность общих анестетиков реализуется посредством множественных патогенетических механизмов и, как подтверждает ряд исследований, носит возраст- и дозозависимый характер. Вероятность повреждения нейронов возрастает либо при повторных введениях анестетиков или их комбинаций, либо при продолжительности анестезии более 2–3 часов [20, 33].

### **Эпидемиология послеоперационной когнитивной дисфункции**

Как было отмечено, ПОКД развивается при любом виде анестезиологического пособия, даже при применении анестетиков с доказанным нейропротективным действием, различаясь лишь длительностью и тяжестью проявления, однако публикаций в отечественной литературе по данной проблеме, в частности у детей, крайне мало, и в основном они посвящены этиопатогенезу. Нами было выполнено открытое параллельно-групповое обсервационное проспективное когортное исследование с целью определения частоты развития ПОКД у детей школьного возраста при применении различных вариантов анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств средней продолжительности и травматичности.

С учетом критериев включения и исключения обследованы дети, оперированные в плановом порядке в возрасте 7–17 лет, не имеющие отягощенной соматической и неврологической патологии (физический статус ASA I – ASA II), с длительностью оперативного вмешательства не более 60 минут. В зависимости от анестетика (на индукцию и поддержание анестезии) дети были рандомизированы на 3 группы: 1 – тотальная внутривенная анестезия (ТВА) на основе пропофола; 2 – ингаляционная анестезия на основе галотана; 3 – ингаляционная



**Рис. 1.** Количество детей с верифицированной послеоперационной когнитивной дисфункцией при разных видах наркоза

анестезия на основе севофлурана. В контрольную группу (для проведения Z-оценки) вошли неоперированные дети, находившиеся на обследовании в педиатрическом отделении. У неоперированных детей результаты повторного тестирования не выявили ухудшения когнитивного потенциала.

Полученные результаты представлены на рис. 1.

На основании полученных данных выявлено, что применение ТВА на основе пропофола вызывает нарушение когнитивных функций (памяти и внимания) у подавляющего числа пациентов: 80 и 85% в раннем и позднем послеоперационном периодах соответственно.

При ингаляционной анестезии галотаном нарушение когнитивных функций также отмечалось как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах, но встречалось в несколько меньшем проценте случаев: около 50% в раннем и 70% в позднем периоде.

Ингаляционная анестезия севофлураном вызывала нарушения когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде у 30–40% пациентов, в позднем послеоперационном периоде эти нарушения полностью нивелировали.

Полученные результаты не противоречат данным литературы и подтверждают, что наиболее часто нарушение познавательных функций отмечается при использовании ТВА на основе пропофола [14].

## Этиопатогенез и факторы риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции

Нейротоксичность анестетиков подтверждена рядом экспериментальных и клинических исследований, однако единой точки зрения в отношении этиопатогенеза ПОКД в настоящее время не существует. Патогенетические механизмы действия наркоза, которые лежат в основе формирования ПОКД, – это совокупность различных процессов без выделения какого-то одного ведущего механизма [14, 37, 38]. Мульти-modalность патогенеза ПОКД схематично отражена на рис. 2.

Причины развития ПОКД разнообразны, среди них выделяются генетическая предрасположенность, основанная на полиморфизме гена аполиipoproteина Eε4, нарушение в системе ГАМК-ергических и холинергических связей в центральной нервной системе, периоперационная системная воспалительная реакция либо нейротоксичность самих анестетиков. Немаловажное значение имеют и интраоперационные факторы: длительная артериальная гипотензия



**Рис. 2.** Этиопатогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (по С.С. Burkhart, Л.А. Steiner (2012) с дополнениями А.М. Овезова (2013))

с гипоперфузией мозга, наличие микроэмболии, приводящей к церебральной ишемии, эпизоды интранаркозного пробуждения [2, 5, 12, 13]. Каждый из вышеперечисленных факторов может приводить к развитию когнитивных нарушений как в отдельности, так и в совокупности, однако свидетельств ведущего участия одного из них в этиопатогенезе ПОКД с позиций доказательной медицины на данный момент нет.

В настоящее время хорошо известны предикторы развития ПОКД [22, 34, 43]:

- отягощенный неврологический анамнез, исходные когнитивные нарушения;
- возраст пациентов (пожилой, старческий, ранний детский);
- мужской пол;
- низкий образовательный ценз.

Таким образом, несмотря на множество проведенных исследований, единый механизм формирования ПОКД не выявлен, развитие послеоперационных когнитивных нарушений носит многофакторный характер. Особо подчеркнем, что развитие ПОКД – не результат неграмотного действия врачей и проведения неадекватного анестезиологического пособия, а прежде всего непреднамеренный, непредсказуемый побочный эффект действия анестетиков в совокупности с рядом предрасполагающих факторов.

### **Критерии диагностики**

Несмотря на то что проблема когнитивных нарушений послеоперационного периода у детей и взрослых в последние десятилетия становится все более актуальной и приобретает медико-социальную значимость, стимулируя проведение различных клинических исследований, вопросы критериев диагностики данных нарушений, так же как и вопросы этиологии, патогенеза, остаются по настоящий день дискуссионными и претерпевают различные изменения и пересмотры.

Согласно классическому определению, данному L.S. Rasmussen в 2001 г., ПОКД – когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений внимания, памяти и других высших корковых функций, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования в виде снижения показателей тестирования в послеоперационный период не менее 20% от дооперационного уровня [39].

ПОКД регистрируется только при наличии результатов нейропсихологического тестирования после их сравнения с исходным уровнем.

По тяжести проявлений когнитивные нарушения послеоперационного периода можно разделить на:

- легкие: невыраженные затруднения в повседневной деятельности, связанные в основном с нарушением запоминания нового материала;
- умеренные: значительные затруднения в повседневной деятельности с сохранением памяти лишь на хорошо заученную или личную информацию;
- тяжелые: неспособность запоминать новую информацию, а также воспроизводить уже имеющуюся в памяти.

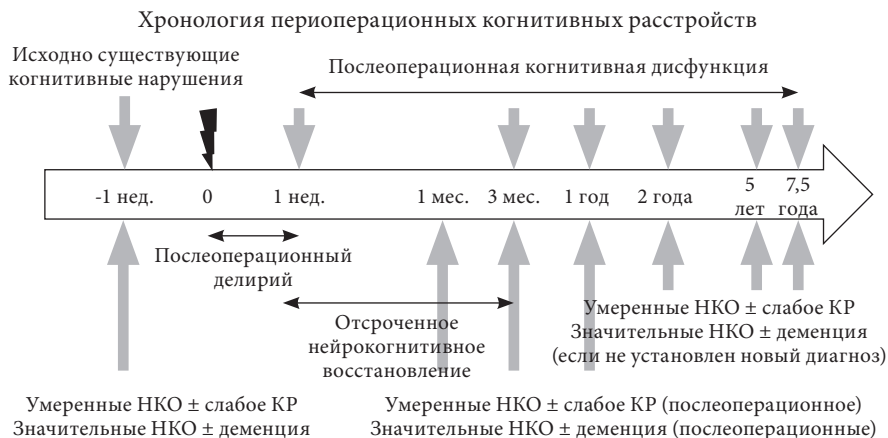
По продолжительности клинических проявлений до недавнего времени выделяли следующие формы ПОКД:

- острая или краткосрочная: с 1-й недели после операции;
- промежуточная: до 3 месяцев после оперативного вмешательства;
- долгосрочная: когнитивные нарушения сохраняются в течение 1–2 и более лет.

До сих пор отсутствует общепринятый подход к оценке когнитивных функций оперированных пациентов: не разработана единая специфическая батарея тестов, не определена пороговая величина изменений показателей нейропсихологического тестирования для подтверждения наличия когнитивной дисфункции и временные рамки возникновения нарушений, не выработана шкала оценки тяжести.

Наиболее объективной оценкой с отклонением ложноположительных результатов считается метод стандартизации (Z-оценка). Z-оценка – мера отклонения от среднего, выраженная в единицах стандартного отклонения. В статистике хорошо известно, что 95% случаев находятся в интервале Z от -1,96 до +1,96, а 99% –  $\pm 2,57$ . Использование контрольной группы для проведения Z-анализа позволяет в значительной степени повысить достоверность полученных результатов [1].

В настоящее время в соответствии с определением Международной рабочей группы по номенклатуре периоперационных когнитивных расстройств (International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders), озвученным на 16-м Всемирном конгрессе анестезиологов (Гонконг, 2016), принято говорить о ПОКД, если разница в показателях нейропсихологического тестирования составляет не менее  $\pm 1,96$  SD по результатам не менее 2 тестов из батареи (5–10) [21].



**Рис. 3.** Номенклатура послеоперационных когнитивных нарушений согласно *International Working Party for Nomenclature of Perioperative Cognitive Disorders (2016)* [41]; НКО – нейрокогнитивные отклонения, КР – когнитивное расстройство

Претерпевает изменения и разделение когнитивных расстройств по тяжести и длительности проявлений.

Краткосрочные когнитивные нарушения встречаются довольно часто, однако требуют четкого разграничения с другим ранним послеоперационным осложнением – острым послеоперационным делирием, который характеризуется прежде всего нарушением сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций и чередования циклов «сон – бодрствование». Делирий легко диагностируется с помощью оценочных шкал: метода оценки спутанности сознания в интенсивной терапии (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit – CAM-ICU) и Ричмондской шкалы агитации и седации (Richmond Agitation-Sedation Scale – RASS) [45, 46].

Современные представления о временных параметрах возникновения когнитивных расстройств отражены на рис. 3.

Согласно данным, представленным D.A. Scott, постоперационные изменения когнитивного статуса можно разделить на делирий, возникающий в первые минуты и дни после операционного периода, послеоперационную когнитивную дисфункцию (начинается с 7-го дня и продолжается недели и месяцы), длительные когнитивные нарушения (сохраняются в течение нескольких лет и проявляются в умеренных



когнитивных расстройств либо деменции). До 3 месяцев выявленные когнитивные нарушения можно расценивать как задержанное восстановление функций в послеоперационном периоде. По истечении 12 месяцев, если не выявлено другое заболевание, когнитивные расстройства оцениваются в рамках ПОКД со средними (отклонение на 1–2 SD от нормальных показателей) или выраженными (отклонение более чем на 2 SD от нормальных показателей) когнитивными отклонениями [41].

Представленные критерии диагностики определены для когнитивных послеоперационных расстройств у пожилых пациентов. Вопрос о том, насколько сопоставимы данные временные рамки и критерии определения тяжести с нарушениями когнитивного потенциала в детском возрасте, остается открытым и дискутабельным.

### **Нейропротекция**

Нейропротекцию можно рассматривать как совокупность механизмов и стратегий, используемых для защиты нервной ткани от клеточных нарушений (апоптоз, дегенерация, воспаление и энергетический сбой), связанных либо с хроническими нейродегенеративными процессами, либо с остро возникшими расстройствами.

Помимо сведений о нейротоксичности анестетиков в источниках литературы имеются подтвержденные экспериментальными исследованиями данные о нейропротективных свойствах ряда современных анестетиков. Были предприняты попытки найти новые или исследовать уже имеющиеся препараты, обладающие нейропротективными свойствами, с целью снижения нейротоксичности вводимых анестетиков и предотвращения послеоперационных осложнений. Однако все эти исследования выполнялись, как правило, во взрослой популяции и не выявили клинически доказанного нейропротективного эффекта препаратов. В связи с этим на данный момент мы соглашаемся с мнением, что пока не найдено идеального анестетика либо нейропротектора, и вместо того, чтобы фокусироваться на нейротоксичности анестетиков, в первую очередь необходимо определить правильную тактику безопасного проведения анестезии у детей [49].

Результаты многочисленных исследований показывают, что общие анестетики обладают нейротоксическими свойствами, зависящими от дозировки, длительности и кратности воздействия, что проявляется в отсроченном периоде в нарушении когнитивных функций, в то время как не получено убедительных данных о нейропротективных свойствах

того или иного вида анестетиков либо других нейротрофных препаратов при воздействии общего обезболивания. Следовательно, остается крайне актуальной задача развития исследований по выявлению средств нейропротекции, используемых для профилактики периоперационных нарушений, прежде всего у детей, учитывая, что когнитивные нарушения в детском возрасте имеют высокую медико-социальную значимость.

Однозначных рекомендаций по применению нейропротективных средств в настоящее время не существует, однако нами накоплен некоторый опыт применения нейропротекторных препаратов как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде. С позиций доказательной медицины приведем результаты интраоперационной церебропротекции Цитофлавином – отечественным комплексным препаратом, обладающим антиоксидантным, метаболотропным и нейропротекторным эффектом.

После одобрения локального этического комитета было проведено рандомизированное проспективное лонгитудинальное клиническое исследование, в которое были включены 90 детей школьного возраста, находившихся на лечении в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2014–2015 гг.

Шестьдесят детей в возрасте 7–16 лет с хирургической патологией, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола, были рандомизированы на 2 группы в зависимости от наличия либо отсутствия интраоперационной метаболотропной церебропротекции. Рандомизацию выполняли за сутки до операции по сгенерированному компьютером плану: seed 29158 от 28.04.2014 ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)).

Первую группу составили 30 детей, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила с искусственной вентиляцией легких через ларингеальную маску, получавших в качестве интраоперационной метаболотропной органопротекции препарат Цитофлавин (янтарная кислота, рибоксин, витамин РР, рибофлавина мононуклеотид), вводимый внутривенно в дозе 0,25 мг/кг в минуту по сукцинату (шприцевой насос VBraun) непосредственно с момента начала операции до ее окончания.

Во вторую группу были включены 30 детей, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила с искусственной вентиляцией легких через ларингеальную маску, не получавших интраоперационно метаболотропный органопротективный препарат. Один пациент был исключен из статистического анализа в связи с длительностью оперативного вмешательства более 60 минут.

Тридцать детей того же возраста, не подвергшихся оперативному вмешательству, составили контрольную группу. Пациентам этой группы было проведено нейропсихологическое тестирование в те же сроки, что и пациентам 1-й и 2-й групп. Результаты проведенных тестов использовали для верификации наличия ПОКД у оперированных детей методом Z-оценки.

Критериями включения были:

- возраст 7–16 лет;
- наличие информированного согласия;
- наличие показаний к плановому оперативному вмешательству средней травматичности (например, паховая грыжа, пупочная грыжа, хронический холецистит, крипторхизм);
- продолжительность операции – до 60 минут;
- отсутствие тяжелой сопутствующей соматической и/или неврологической патологии.

Критериями невключения служили:

- возраст менее 7 лет и старше 16 лет;
- отсутствие информированного согласия;
- непереносимость какого-либо из примененных в исследовании препаратов;
- плановое оперативное вмешательство высокой травматичности;
- ургентное оперативное вмешательство;
- наличие тяжелой сопутствующей соматической и/или неврологической патологии;
- наличие общей анестезии в анамнезе.

Критериями исключения стали:

- отказ от участия в исследовании;
- оперативное вмешательство продолжительностью более 60 минут.

Были использованы следующие методы исследования:

- общеклиническая оценка соматического статуса в периоперационном периоде;
- Гарвардский стандарт мониторинга (неинвазивное измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрия, термометрия) с регистрацией электронной наркозной карты;
- интраоперационный мониторинг глубины угнетения сознания методом регистрации биспектрального индекса (BIS) энцефалограммы (монитор BIS Vista). Согласно протоколу исследования, у всех

- пациентов интраоперационно поддерживали одинаковый уровень угнетения сознания на значениях BIS = 40–60 н.е;
- оценка периода ранней посленаркозной реабилитации: времени до извлечения ларингеальной маски, восстановления сознания и достижения 10 баллов по шкале Aldrete (полное восстановление физического и психического статуса);
  - нейропсихологические тесты оценки памяти и внимания в периоперационном периоде:
    - ✓ шкала Коннерса (для родителей);
    - ✓ тест 10 слов;
    - ✓ проба Бурдона;
    - ✓ шкала тревожности Спилбергера.

Нейропсихологическое тестирование проводилось на следующих этапах:

- 1) предоперационный период (за сутки до операции);
- 2) в 1-е сутки после операции;
- 3) перед выпиской из стационара (на 7-е сутки после операции).

Для объективной оценки частоты ПОКД у оперированных детей использован метод стандартизации (Z-оценка). Критерием наличия ПОКД считаются показатели Z-оценки, отклоняющиеся на  $-1,96 SD$  и более в двух и более проведенных нейропсихологических тестах.

Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, весу, физическому статусу по классификации ASA (табл. 1).

Клиническое течение ТВА характеризовалось малой вариабельностью мониторируемых параметров гемодинамики и гомеостаза на этапах операции, что указывало на эффективность и адекватность анестезиологической защиты у всех обследованных. Обе группы оперированных пациентов были сопоставимы по потребности в анестетике, наркотическом анальгетике и миорелаксантах (табл. 2). Необходимости в продленной искусственной вентиляции легких не наблюдали ни в одном случае, ларингеальную маску удаляли через 6–12 минут после окончания операции. Через 10–20 минут, по достижении 10 баллов по шкале пробуждения Aldrete, пациентов переводили в палату. Длительность оперативного вмешательства, продолжительность анестезии, временные характеристики периода ранней посленаркозной реабилитации в 1-й и 2-й группах не различались. Таким образом, интраоперационное применение метаболотропной церебропротекции у детей школьного возраста не изменяло клиническое течение ТВА, не повышало потреб-

**Таблица 1. Общая характеристика групп**

Показатель		1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 29)	Контроль (n = 30)	p (тест Краскела – Уоллиса)
Возраст, годы*		13 (10; 14)	13 (10; 15)	12 (9; 14)	0,365
Вес, кг*		48,5 (34; 60)	45 (35; 63)	46 (30; 62)	0,829
Рост, см*		158 (143; 170)	160 (142; 170)	144,5 (135; 161)	0,032
Пол, абс. (%)	мужчины	26 (86,67)	25 (86,21)	24 (80)	0,938
	женщины	4 (13,33)	5 (13,79)	6 (20)	
Физический статус по ASA, абс. (%)	II	23 (76,67)	18 (62,07)	21 (70)	0,459

\* Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ; UQ))

ность в препаратах для анестезии и не влияло на скорость пробуждения пациентов.

Проведенное нейропсихологическое тестирование показало, что исходные результаты были сопоставимы во всех исследуемых группах и соответствовали возрастным нормативам. Показатель ситуационной тревожности на всех этапах исследования у детей трех групп оставался неизменным и соответствовал среднему уровню.

Анализ оценки по шкале Коннерса выявил у детей трех групп проявление легких признаков синдрома дефицита внимания с гиперактивностью: она составила в среднем 19,64 балла в 1-й группе, 18,8 балла во 2-й группе и 15,6 балла в контрольной группе ( $p = 0,236$ ). Однако при детальной оценке в группах оперированных детей был отмечен достоверно более высокий балл гиперактивного поведения. В то же время, несмотря на наличие исходной гиперактивности у детей 1-й группы, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и получавших интраоперационную церебропротективную терапию, средние значения показателя концентрации внимания (Т) в послеоперационном периоде имели тенденцию к улучшению (с 8,62 до 10,78;  $p < 0,05$ ), так же как и в группе неоперированных детей (контрольная группа), которые имели более низкий уровень гиперактивности. При этом во 2-й группе динамика средних значений Т на этапах исследования была досто-

**Таблица 2.** Характеристика анестезиологического обеспечения

Показатель	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 29)	p (тест Манна – Уитни)
Продолжительность операции, мин	33,50 (24; 49)	30 (25; 38)	0,462
Продолжительность анестезии, мин	60 (43; 66)	55 (43; 60)	0,343
Интраоперационный расход пропофола, мг/кг × ч	12,79 (11,03; 14,96)	13,85 (11,54; 15,79)	0,371
Интраоперационный расход фентанила, мкг/кг × ч	3,85 (2,93; 5,13)	3,46 (2,98; 4,51)	0,310
Интраоперационный расход рокурония бромиды, мг/кг × ч	0,78 (0,57; 0,96)	0,82 (0,70; 1,08)	0,138
Интраоперационный объем инфузии, мл/кг × ч	13,50 (9,50; 15,90)	11,45 (9,60; 14,53)	0,273
Время до извлечения ларингеальной маски, мин	8,78 (7,23; 12,30)	8,03 (6,35; 12,58)	0,791
Время до восстановления сознания, мин	9,77 (7,87; 16,55)	11,2 (8,58; 13,88)	0,844
Время до достижения 10 баллов по шкале Aldrete, мин	12,98 (10,50; 18,57)	14,2 (10,80; 15,68)	0,844

Данные представлены в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ; UQ))

верно отрицательной (с 7,22 до 4,93 и 5,65 соответственно,  $p < 0,05$ ). Следовательно, можно предположить, что показатели послеоперационного нейропсихологического тестирования не зависят от исходного уровня гиперактивного поведения, а применение интраоперационной церебропротекции отчасти способствует нивелированию начальных проявлений гиперреактивности.

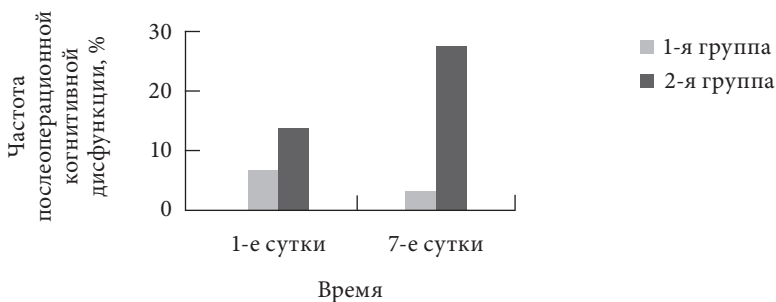
Внутригрупповой анализ результатов нейропсихологического тестирования показал, что у детей, оперированных в условиях ТВА и получивших интраоперационную метаболотропную органопротекцию (1-я группа), было отмечено недостоверное изменение показателей памяти в 1-е сутки послеоперационного периода: в среднем по группе ухудшение краткосрочной памяти на 1,15% и улучшение отсроченной на 9,4% ( $p = 0,140$ ). На 7-е сутки показатели краткосрочной памяти улучшились на 1,94%, отсроченной – на 10,28% ( $p = 0,081$ ). Снижение пока-

зателей кратковременной памяти более чем на 20% наблюдали лишь у 6,89% пациентов, долговременной – у 3,44% детей в 1-е сутки послеоперационного периода. На 7-е сутки в 1-й группе, напротив, даже наметилась тенденция к улучшению средних значений показателей как краткосрочной, так и долговременной памяти. Показатель концентрации внимания имел тенденцию к улучшению уже в 1-е сутки послеоперационного периода на 4,41%, а на 7-е сутки – в среднем на 25%, отличаясь от исходного ( $p=0,042$ ). Таким образом, пациенты 1-й группы, получившие интраоперационно Цитофлавин в дозировке 0,25 мг/кг в минуту по сукцинату, практически не имели достоверных отличий в показателях нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде по сравнению с исходными данными.

При исследовании состояния памяти у детей, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола без применения метаболотропной церебропротекции (2-я группа), в 1-е сутки послеоперационного периода снижение показателя кратковременной памяти по сравнению с исходными данными в среднем по группе отмечено на 12,92% ( $p=0,0069$ ), отсроченной – на 5,46% ( $p=0,15$ ). На 7-е сутки послеоперационного периода показатели краткосрочной памяти в среднем снизились на 10,5% ( $p=0,003$ ), отсроченной – на 12,96% ( $p=0,001$ ). В 1-е сутки послеоперационного периода снижение кратковременной памяти более чем на 20% от исходного уровня (что в среднем соответствует значению  $-1,96$  SD) отмечено у 36,6% пациентов, а отсроченной – у 26% детей. На 7-е сутки послеоперационного периода снижение показателей кратковременной памяти сохранялось в 36,6% случаев, отсроченной – возросло до 33%.

При исследовании показателей внимания наибольшим изменениям в послеоперационном периоде во 2-й группе подвергался показатель концентрации внимания, который снижался в 1-е сутки послеоперационного периода в среднем на 31,7% ( $p=0,0002$ ), на 7-е сутки – на 21,75% ( $p=0,0006$ ). Отклонение показателя концентрации внимания более чем на 20% от исходного уровня было зарегистрировано в 1-е сутки послеоперационного периода у 56% человек, на 7-е сутки после операции – у 43%. Таким образом, в группе детей, не получавших интраоперационной церебропротекции, отмечено достоверное снижение показателей памяти и концентрации внимания в послеоперационном периоде.

Межгрупповое сравнение выявило существенную разницу между характеристиками памяти и внимания, достоверно худшими в после-



**Рис. 4.** Частота послеоперационной когнитивной дисфункции, верифицированной по Z-оценке

операционном периоде у пациентов 2-й группы, при том, что показатели в 1-й группе и группе контроля были практически одинаковы. Частота верифицированной ПОКД у оперированных детей по данным Z-оценки представлена на рисунке 4 и составила в 1-е сутки послеоперационного периода во 2-й группе 13,79%, а на 7-е сутки – 27,59%. В 1-й группе ПОКД в 1-е сутки послеоперационного периода зафиксирована у 6,67% пациентов, а на 7-е сутки – в 3,33% случаев (рис. 4).

Следовательно, применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при ТВА на основе пропофола и фентанила позволило снизить частоту верифицированной ПОКД у детей школьного возраста в 8 раз ( $p < 0,01$ ).

Полученные результаты убедительно демонстрируют, что использование при ТВА у детей школьного возраста в качестве интраоперационной церебропротекции комбинированного отечественного препарата Цитофлавин в дозировке 0,25 мг/кг × мин (по сукцинату):

- не изменяет клиническое течение ТВА и не повышает потребность в препаратах для анестезии;
- способствует снижению начальных проявлений гиперреактивности;
- достоверно снижает проявления ПОКД в среднем в 8 раз, а значит, является эффективным средством интраоперационной профилактики послеоперационных церебральных осложнений.

Таким образом, применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при ТВА на основе пропофола и фентанила повышает качество анестезиологического обеспечения детей школьного возраста путем достоверного снижения частоты ПОКД с 27,6 до 3,3%.



## Заключение

Проблема ПОКД и ее профилактики у детей школьного возраста, рассмотренная в настоящем учебном пособии, признается актуальной и междисциплинарной и приобретает в последнее время серьезную медико-социальную значимость в связи с ухудшением качества жизни пациентов, нарушениями процесса обучения и отсроченными поведенческими расстройствами. Анализ современной литературы показывает, что, несмотря на возрастающий интерес к проблеме когнитивных послеоперационных осложнений, многие вопросы остаются нерешенными и дискуссионными. В настоящее время не существует единой концепции этиопатогенеза ПОКД, отсутствуют четкие критерии диагностики, не стандартизированы методы нейропсихологического тестирования, не разработаны принципы фармакологической профилактики. Еще больше нерешенных задач по проблеме ПОКД остается в детской популяции, так как проведение клинических исследований и интерпретация их результатов связаны с особенностями развивающегося организма. Актуальность изучения поставленных вопросов несомненна. Решение поставленных задач позволит повысить качество жизни многих миллионов маленьких пациентов в условиях ежегодно возрастающего числа различных медицинских манипуляций, проводимых в условиях общего обезболивания.

## Литература

1. Глушко А.Н. Основы психометрии. Москва: Издательство Министерства обороны Российской Федерации, 1994.
2. Давыдов В.В., Неймарк М.И., Завьялов А.Е. Профилактика послеоперационного когнитивного дефицита путем определения метода анестезии. Медицина и образование в Сибири. 2012. № 1. С. 25.
3. Елькин И.О., Егоров В.М., Блохина С.И. Операционный стресс, общая анестезия и высшие психические функции. Екатеринбург: Клен, 2007.
4. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии. 2012. Т. 7, № 1. С. 54–62.
5. Лазарев В.В., Москвитина Л.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей. Вестник интенсивной терапии. 2013. № 4. С. 36–39.
6. Лобов М.А., Древаль А.А., Овезов А.М., Пантелеева М.В., Пашина Н.Р., Князев А.В., Борисова М.Н., Луговой А.В. Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7, № 3. С. 42–46.
7. Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. Медицина неотложных состояний. 2017. № 4(83). С. 9–15.
8. Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7, № 2. С. 61–66. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-61-66.
9. Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е., Луговой А.В., Пантелеева М.В., Князев А.В., Прокошев П.В., Борисова М.Н. Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 3. С. 16–20.
10. Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е., Пантелеева М.В., Луговой А.В., Хошабаева О.Р., Овчинников В.И., Борисова М.Н., Гуськов И.Е. Влияние вида анестезии на когнитивный потенциал детей школьного возраста. Вестник интенсивной терапии. 2013. № 5. С. 42–45.
11. Эйтенкенхед А.Р., Смит Г. Руководство по анестезиологии: в 2 т.: пер. с англ. М.: Медицина, 1999.
12. Abraham M. Protecting the anaesthetised brain. Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care. 2014. Vol. 1(1). P. 20.
13. Adembri C., Venturi L., Tani A., Chiarugi A., Gramigni E., Cozzi A., Pancani T., De Gaudio R.A., Pellegrini-Giampietro D.E. Anesthesiology. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. 2006. Vol. 104(1). P. 80–89.
14. Billig N., Stockton P., Cohen-Mansfield J. Cognitive and Affective Changes After Cataract Surgery in an Elderly Population. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 1996. Vol. 4(1). P. 29–38. doi: 10.1097/00019442-199624410-00004.
15. Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S., Farber N.B., Smith D.J., Zhang X., Dissen G.A., Creeley C.E., Olney J.W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. Anesthesiology. 2010. Vol. 112(4). P. 834–841. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
16. Chong K.Y., Gelb A.W. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. Ann. Acad. Med. Singapore. 1994. Vol. 23(6 Suppl.). P. 145–149.

17. Davidson A.J., Disma N., de Graaff J.C., Withington D.E., Dorris L., Bell G., Stargatt R., Bellinger D.C., Schuster T., Arnup S.J., Hardy P., Hunt R.W., Takagi M.J., Giribaldi G., Hartmann P.L., Salvo I., Morton N.S., von Ungern Sternberg B.S., Locatelli B.G., Wilton N., Lynn A., Thomas J.J., Polaner D., Bagshaw O., Szmuk P., Absalom A.R., Frawley G., Berde C., Ormond G.D., Marmor J., McCann M.E.; GAS consortium. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016. Vol. 387(10015). P. 239–250. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X.
18. DiMaggio C., Sun L.S., Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth. Analg.* 2011. Vol. 113(5). P. 1143–1151. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42.
19. Disma N., Hansen T.G. Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? *Minerva Anesthesiol.* 2016. Vol. 82(7). P. 791–796.
20. Euliano T. Effects of General Anesthesia During Pregnancy on the Child's Ability to Learn. *Anesthesiology Clin.* 2013. Vol. 31(3). P. 595–607.
21. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Ames D. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology*. 2016. Vol. 125(1). P. 62–71. doi: 10.1097/ALN.0000000000001143.
22. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017. Vol. 114(7). P. 110–117. doi: 10.3238/arztebl.2017.0110.
23. Fredriksson A., Pontén E., Gordh T., Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007. Vol. 107(3). P. 427–436.
24. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth.* 2015. Vol. 25(1). P. 65–72. doi: 10.1111/pan.12548.
25. Hudson A.E., Hemmings H.C. Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br. J. Anaesth.* 2011. Vol. 107(1). P. 30–37. doi: 10.1093/bja/aer122.
26. Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M., Bittigau P., Vöckler J., Dikranian K., Tenkova T.I., Stefovská V., Turski L., Olney J.W. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*. 1999. Vol. 283(5398). P. 70–74.
27. Ing C., DiMaggio C., Whitehouse A., Hegarty M.K., Brady J., von Ungern-Sternberg B.S., Davidson A., Wood A.J., Li G., Sun L.S. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*. 2012. Vol. 130(3). P. e476–485. doi: 10.1542/peds.2011-3822.
28. Jevtovic-Todorovic V. General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know? *Anesthesiol. Clin.* 2016. Vol. 34(3). P. 439–451. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.001.
29. Ji M.H., Wang Z.Y., Sun X.R., Tang H., Zhang H., Jia M., Qiu L.L., Zhang G.F., Peng Y.G., Yang J.J. Repeated Neonatal Sevoflurane Exposure-Induced Developmental Delays of Parvalbumin Interneurons and Cognitive Impairments Are Reversed by Environmental Enrichment. *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 54(5). P. 3759–3770. doi: 10.1007/s12035-016-9943-x.
30. Lei S.Y., Hache M., Loepke A.W. Clinical research into anesthetic neurotoxicity: does anesthesia cause neurological abnormalities in humans? *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2014. Vol. 26(4). P. 349–357. doi: 10.1097/ANA.0000000000000117.

31. Levin E.D., Uemura E., Bowman R.E. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991. Vol. 13(4). P. 461–470.
32. Miller T.L., Park R., Sun L.S. Report on the Fifth PANDA Symposium on "Anesthesia and Neurodevelopment in Children". *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2016. Vol. 28(4). P. 350–355.
33. Montana M.C., Evers A.S. Anesthetic Neurotoxicity: New Findings and Future Directions. *J. Pediatr.* 2017. Vol. 181. P. 279–285. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.049.
34. Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology.* 2007. Vol. 106(3). P. 572–590.
35. Noguchi K.K., Johnson S.A., Kristich L.E., Martin L.D., Dissen G.A., Olsen E.A., Olney J.W., Brambrink A.M. Lithium Protects Against Anaesthesia Neurotoxicity In The Infant Primate Brain. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 22427. doi: 10.1038/srep22427.
36. Pearn M.L., Hu Y., Niesman I.R., Patel H.H., Drummond J.C., Roth D.M., Akassoglou K., Patel P.M., Head B.P. Propofol neurotoxicity is mediated by p75 neurotrophin receptor activation. *Anesthesiology.* 2012. Vol. 116(2). P. 352–361. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242a48c.
37. Perouansky M., Pearce R.A., Hemmings H.C. Inhaled anesthetics: mechanisms of action // Miller R.D. (ed.). *Miller's Anesthesia.* 7<sup>th</sup> ed. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. C. 515–538.
38. Rasmussen L., Stygall J., Newman S. Cognitive dysfunction and other long-term complications of surgery and anesthesia. // Miller R.D. (ed.). *Miller's Anesthesia.* 7<sup>th</sup> ed. Vol. 1. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009. C. 2805–2820.
39. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T.; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001. Vol. 45(3). P. 275–289.
40. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L. Developmental disorders of the nervous system [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicalgate.com/developmental-disorders-of-the-nervous-system/> (дата обращения: 02.02.2018).
41. Scott D.A. Postoperative Cognitive Challenges in the Elderly Patient [Электронный ресурс]. URL: [http://www.anzca.edu.au/documents/fa-peri-sig-david-scott-cognitive-challenges\\_20161.pdf](http://www.anzca.edu.au/documents/fa-peri-sig-david-scott-cognitive-challenges_20161.pdf) (дата обращения: 02.02.2018).
42. Slikker W. Jr., Zou X., Hotchkiss C.E., Divine R.L., Sadovova N., Twaddle N.C., Doerge D.R., Scallet A.C., Patterson T.A., Hanig J.P., Paule M.G., Wang C. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol. Sci.* 2007. Vol. 98(1). P. 145–158.
43. Sondekoppam R.V., Tsui B.C. Factors Associated With Risk of Neurologic Complications After Peripheral Nerve Blocks: A Systematic Review. *Anesth. Analg.* 2017. Vol. 124(2). P. 645–660. doi: 10.1213/ANE.0000000000001804.
44. Sprung J., Flick R.P., Katusic S.K., Colligan R.C., Barbaresi W.J., Bojanić K., Welch T.L., Olson M.D., Hanson A.C., Schroeder D.R., Wilder R.T., Warner D.O. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin. Proc.* 2012. Vol. 87(2). P. 120–129. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.008.
45. Steiner L.A. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 28(9). P. 628–636. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5.
46. Steiner L.A. Postoperative delirium. Part 2: detection, prevention and treatment. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 28(10). P. 723–732. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7db.
47. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br. J. Anaesth.* 2010. Vol. 105, Suppl. 1. P. i61–68. doi: 10.1093/bja/aeq302.

48. *Vutskits L., Davidson A.* Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2017. Vol. 30(3). P. 337–342. doi: 10.1097/ACO.0000000000000461.
49. *Weiss M., Hansen T.G., Engelhardt T.* Ensuring safe anaesthesia for neonates, infants and young children: what really matters. *Arch. Dis. Child.* 2016. Vol. 101(7). P. 650–652. doi: 10.1136/archdischild-2015-310104.
50. *Weiss M., Vutskits L., Hansen T.G., Engelhardt T.* Safe Anesthesia For Every Tot – The SAFETOTS initiative. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2015. Vol. 28(3). P. 302–307. doi: 10.1097/ACO.0000000000000186.
51. *Wilder R.T., Flick R.P., Sprung J., Katusic S.K., Barbaresi W.J., Mickelson C., Gleich S.J., Schroeder D.R., Weaver A.L., Warner D.O.* Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009. Vol. 110(4). P. 796–804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
52. *Yonamine R., Satoh Y., Kodama M., Araki Y., Kazama T.* Coadministration of hydrogen gas as part of the carrier gas mixture suppresses neuronal apoptosis and subsequent behavioral deficits caused by neonatal exposure to sevoflurane in mice. *Anesthesiology.* 2013. Vol. 118(1). P. 105–113. doi: 10.1097/ALN.0b013e318275146d.
53. *Zou X., Liu F., Zhang X., Patterson T.A., Callicott R., Liu S., Hanig J.P., Paule M.G., Slikker W. Jr., Wang C.* Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey. *Neurotoxicol. Teratol.* 2011. Vol. 33(5). P. 592–597. doi: 10.1016/j.ntt.2011.06.003.

## Тестовые вопросы

### 1. Послеоперационная когнитивная дисфункция – это:

- а) нарушение когнитивных функций, выявленное в дооперационном периоде и сохраняющееся на прежнем уровне в послеоперационном периоде, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования
- б) когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений внимания, памяти и других высших корковых функций, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования в послеоперационный период)
- в) нарушение сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, эмоций, чередования циклов «сон – бодрствование», психомоторное поведение

### 2. Выберите из нижеперечисленного общеизвестные доказанные предикторы ПОКД:

- а) отягощенный неврологический анамнез и исходные когнитивные нарушения
- б) женский пол
- в) возраст (пожилой, старческий, ранний детский)

### 3. Верно ли утверждение, что развитие ПОКД связано исключительно с проведением неадекватного анестезиологического пособия?

- а) да
- б) нет

#### **4. Послеоперационный делирий – это:**

- а) нарушение когнитивных функций, выявленное в дооперационном периоде и сохраняющееся на прежнем уровне в послеоперационном периоде, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования
- б) когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений внимания, памяти и других высших корковых функций, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования в послеоперационный период)
- в) нарушение сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, эмоций, чередования циклов «сон – бодрствование», психомоторное поведение

#### **5. Развитие ПОКД возможно при проведении анестезиологического пособия с использованием:**

- а) кетамина
- б) севофлурана
- в) любого анестетика

## ОТВЕТЫ

1 – б; 2 – а, б; 3 – б; 4 – в; 5 – в.



**Для заметок**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»  
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Овезов Алексей Мурадович  
Котов Алексей Сергеевич  
Пантелеева Маргарита Владимировна  
Луговой Александр Валерьевич

# Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей школьного возраста

*Учебно-методическое пособие*

Редактор: Л.Ю. Заранкина  
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-383-9



9 785985 113839 >

---

Подписано в печать 05.02.2018. Тираж ### экз. Заказ № ###.

Отпечатано в ###





**МОНИКИ**  
1775

ISBN 978-5-98511-383-9



9 785985 113839 >