

ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ АДЕНОТОМИИ И ТОНЗИЛЛОТОМИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

© Л.С. Золотарева ¹ ✉, О.Н. Папонов ², С.М. Степаненко ¹, Е.В. Силина ³, А.В. Адлер ²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница № 13 имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва;

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

■ Для цитирования: Золотарева Л.С., Папонов О.Н., Степаненко С.М., Силина Е.В., Адлер А.В. Влияние общей анестезии при аденотомии и тонзиллотомии на когнитивные функции у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 173–182. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic564>

Поступила: 17.10.2019

Одобрена: 07.04.2020

Опубликована: 12.06.2020

Введение. Выполненные в условиях общей анестезии хирургические вмешательства могут отрицательно влиять на нейрокогнитивные функции пациента. Особую актуальность данная проблема имеет в педиатрической хирургической практике.

Цель. Определить характер и частоту развития симптомов когнитивной дисфункции у детей после адено- и/или тонзиллотомии, проведенных в условиях общей анестезии.

Методы. В проспективное исследование включены 30 детей в возрасте 3–7 лет (средний возраст $4,9 \pm 1,3$ года), которым выполняли операции аденотомии и/или тонзиллотомии в условиях общей анестезии. В предоперационном периоде и через сутки после операции проводили нейропсихологическое тестирование: матрицы Равена, тест на механическую и ассоциативную память, адаптированная для детей от 3 лет шкала MMSE и корректурные пробы. Клинически значимым считали уровень депрессии нейрокогнитивных функций относительно дооперационного уровня на 20 % и более.

Результаты. Через одни сутки после хирургического вмешательства у 10 % пациентов было клинически значимое снижение продуктивности внимания, у 10 % — точности внимания, 13,3 % — устойчивости внимания, у 16,7 % — снижение общего показателя продуктивности и устойчивости внимания по данным корректурных проб. По шкале MMSE регистрировали ухудшение памяти у 30 % детей, внимания — у 13,3 %. У 20 % детей было отмечено снижение механической памяти. У 10 % — снижение результатов тестирования матрицами Равена.

Заключение. Проведение даже малых хирургических вмешательств в условиях общей анестезии приводит к нарушению различных когнитивных функций у 10–30 % детей в возрасте 3–7 лет.

Ключевые слова: детская хирургия; анестезия у детей; анестетики; нейротоксичность анестетиков; когнитивные исходы; послеоперационная когнитивная дисфункция.

INFLUENCE OF GENERAL ANESTHESIA FOR TONSILLOTOMY AND ADENOTOMY TO COGNITIVE FUNCTIONS IN CHILDREN

© L.S. Zolotareva ¹ ✉, O.N. Paponov ², S.M. Stepanenko ¹, E.V. Silina ³, A.V. Adler ²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Filatov City Children's Hospital No. 13, Moscow, Russia;

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

■ For citation: Zolotareva LS, Paponov ON, Stepanenko SM, Silina EV, Adler EV. Influence of general anesthesia for tonsillotomy and adenotomy to cognitive functions in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(2):173-182. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic564>

Received: 17.10.2019

Accepted: 07.04.2020

Published: 12.06.2020

Background. Surgery under general anesthesia can affect the patient's neurocognitive outcome. This problem is of particular relevance in pediatric surgical practice.

Goal. The aim of this study is to determine the spectrum of clinical manifestations and the frequency of cognitive dysfunction symptom development in children after adenotomy and/or tonsillotomy performed under general anesthesia.

Methods. This prospective study included 30 children aged 3–7 years (average age 4.9 ± 1.3 years) who underwent adenotomy and/or tonsillotomy under general, combined, balanced anesthesia. In the preoperative period and a day after the operation, neuropsychological testing was performed: The Raven test, mechanical and associative memory test, Mini-Mental State Examination (MMSE) scale adapted for children from 3 years old, and the Bourdon test. A 20% decrease in function compared with the initial level was considered clinically significant.

Results. One day after surgery, 10% of patients had a clinically significant decrease in attention productivity, 10% had a decrease in attention accuracy, 13.3% had a decrease in attention index, and 16.7% had a decrease in overall productivity and the attention index according to the Bourdon test. Also, 13.3% showed a decrease in attention, 30% had a decrease in memory on the MMSE scale, 20% showed a decrease in mechanical memory, and 10% had a decrease in test results on the Raven test.

Conclusion. Conducting even minor surgical interventions with general anesthesia leads to an impairment of various cognitive functions in 10%–30% of children aged 3 to 7 years.

Keywords: pediatric surgery; pediatric anesthesia; anesthetics; anesthesia neurotoxicity; cognitive outcomes; postoperative cognitive dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — когнитивный дефицит, возникающий в послеоперационном периоде и не связанный с явными осложнениями проведенного вмешательства [1].

По данным некоторых авторов, ПОКД у детей школьного возраста может иметь частоту до 60 % через сутки после операции в случае применения тотальной внутривенной анестезии [2, 3], а в случае ингаляционной анестезии — 27 % [4], однако многие из этих нарушений являются обратимыми [4].

Симптомы, характерные для ПОКД, включают острый или постоянный дефицит внимания, концентрации внимания и краткосрочной памяти после операции [1, 5, 6]. Могут также наблюдаться нарушения других когнитивных функций, например мышления и речи. Возникающие нарушения снижают способность к обучению, работоспособность и могут ухудшать эмоциональное состояние пациентов [6].

В течении ПОКД выделяют острую фазу, которая длится до момента выписки, и более продолжительный когнитивный дефицит, который может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет после хирургического вмешательства [5]. Нарушения обычно имеют легкую степень тяжести, можно наблюдать и более грубые и выраженные изменения [6].

К факторам, увеличивающим риск развития ПОКД, относят: когнитивный дефицит, существовавший в дооперационном перио-

де, имеющиеся сопутствующие заболевания и эмоциональные нарушения (повышенный уровень тревожности), возраст пациентов, длительность и глубину анестезии, использование конкретных препаратов, продолжающуюся боль в периоперационном периоде [6–9]. Электролитные нарушения и нарушения кислотно-основного равновесия также могут увеличивать риск развития ПОКД [6]. Наличие аллеля ApoE было предложено в качестве фактора риска развития ПОКД [10], однако этот вопрос спорный [11].

В патогенезе ПОКД переплетаются патологические пути, пусковой механизм которых — операционный стресс (нейровоспаление [12–14], нарушение долговременной потенциации и нейрогенеза [15], модуляция синаптической пластичности, повышение активности рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [16]) и непосредственное действие анестетиков (нейровоспаление [17; 18], окислительное повреждение [19], угнетение нейрогенеза [20], изменение синаптической пластичности [21], ингибирование внеклеточных сигнальных киназ [22], подавление долговременной потенциации [23], повышение активности ГАМК-рецепторов [24]). Тем не менее анестезию проводят, чтобы помочь пациентам перенести операционный стресс. Анестетики, включая ингаляционные, могут обеспечить защиту от различных экстремальных воздействий [17, 25, 26].

Периферическое и центральное воспаление во времени и пространстве коррелируют

с развитием когнитивной дисфункции [1, 7, 12–14, 16, 27].

Хотя нейротоксичность, вызванная анестезией и хирургическим вмешательством, была предметом исследований в течение последнего десятилетия, клинические доказательства этого эффекта у детей очень ограничены [17]. Возможно, воздействие должно быть относительно длительным или повторяться [17, 18, 28]. Некоторые ретроспективные исследования показали, что у детей, перенесших более одной операции до 4 лет, отмечалось нарушение обучения и памяти [29, 30–32]. Тем не менее многие ретроспективные исследования не показали эффекта [33–36]. Например, дети, перенесшие одну операцию по поводу паховой грыжи до 3 лет, не отличались от своих братьев и сестер по нейрокогнитивному исходу, когда им было от 8 до 15 лет [37]. В многоцентровом исследовании GAS было показано, что воздействие общей анестезии продолжительностью менее 1 ч в раннем детстве не влияет на развитие нервной системы в возрасте 5 лет, по сравнению с регионарной анестезией [38]. Вызывает беспокойство, что возможны кратковременные изменения когнитивных функций после оперативных вмешательств, не приводящие к стойкой ПОКД [2–4], и потому остающиеся незамеченными.

Традиционно для диагностики ПОКД используют нейропсихологическое тестирование. Тесты могут быть объективными или субъективными, проводиться наблюдателем или самими пациентами с компьютерной поддержкой или без нее [39]. Они могут быть представлены в виде тестовых батарей или могут индивидуально оценивать конкретные когнитивные области. Консенсус по ПОКД определил некоторые основные тесты для оценки когнитивных функций [40, 41], однако тесты должны быть адаптированы для применения в конкретной языковой среде, таким образом, в Российской Федерации могут быть рекомендованы шкала Mini-Mental State Examination (MMSE) на русском языке, тесты запоминания 5 или 10 слов и другие адаптированные тесты и тестовые батареи, включающие исследование внимания, памяти, ориентации, речи и др. [6].

Для определения ПОКД должна быть достигнута степень изменений, считающаяся статистически или клинически значимой [42]. Существуют исследования, использующие в качестве критерия ухудшение результатов на 10–20 % или на 1–2 стандартных отклоне-

ния относительно базового дооперационного уровня по одному или нескольким тестам, факторный анализ, индивидуальный тестовый анализ и Z-методологию, в которой изменения показателя сравнивают со средним значением в группе [6, 42, 43]. В зависимости от статистического определения число пациентов с ПОКД в одной группе может варьировать от 70 до 16 % [42, 44].

Цель исследования заключалась в определении частоты и клинических проявлений когнитивной дисфункции у детей после адено- и/или тонзиллотомии, проведенных в условиях общей анестезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование на базе ЛОР-отделения ДГКБ им. Н.Ф. Филатова. Критериями включения являлись: возраст от 3 до 7 лет, физический статус по шкале Американской ассоциации анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA) — I–II, плановая операция адено- и/или тонзиллотомии. Критерии исключения: недавно перенесенная общая анестезия (в течение последних 2 лет), выраженный неврологический дефицит.

В исследование вошли 30 пациентов, медиана возраста которых составила 5 лет (межквартильный размах [4; 6 лет], мода — 4 года (минимум 3 года, максимум — 7 лет)).

Пациентам выполняли общую комбинированную сбалансированную анестезию. Премедикация включала атропин (раствор 1 мг/мл) в дозе 0,01 мг/кг в/м за 10–15 мин до операции. На этапе введения в наркоз использовали севофлуран в концентрации 8 об% и N₂O (0,5 МАК). Постепенно концентрация севофлурана снижалась до 3 об%. Для мышечной релаксации применяли рокурония бромид (раствор 10 мг/мл) в дозе 0,3 мг/кг в/в. Для интраоперационной профилактики аллергических реакций, отека подскладочного пространства и рвоты использовали дексаметазон 0,4 % в дозе 0,15 мг/кг. Необходимая степень обезболивания достигалась с помощью фентанила (раствор 50 мкг/мл) в дозе 3 мкг/кг в/в.

Пациенты выполняли ряд нейропсихологических тестов перед операцией, через сутки после операции, перед выпиской из стационара. Набор тестов включал прогрессивные матрицы Равена, тест на определение механической и ассоциативной памяти, адаптиро-

ванный вариант шкалы MMSE и корректурные пробы.

Был применен адаптированный для детей цветной вариант прогрессивных матриц Равена, включающий 3 серии по 12 задач [45]. Так как целью нашего исследования являлось изучение когнитивных функций в динамике, а не определение соответствия развития когнитивных функций возрасту, все дети, включенные в исследование, решали один вариант заданий.

Тест на определение механической и ассоциативной памяти представляет собой 15 пар слов, связанных по смыслу, и 14 пар, не связанных по смыслу. Сначала ребенку предлагается запомнить связанные по смыслу пары, потом — не связанные. Коэффициент, который рассчитывается для анализа, представляет собой отношение количества пар, которые ребенок смог вспомнить, к количеству пар, которые были предложены к запоминанию.

Адаптированный для детей от 3 до 14 лет вариант шкалы MMSE был разработан М. Jain и G.R. Passi в 2003 г. [46]. Шкала охватывает 5 областей когнитивных функций, а именно: ориентацию во времени и месте, концентрацию внимания, сенсорное восприятие, память и речь, соединенных в единый набор вопросов [47]. М. Jain и G.R. Passi в своем исследовании продемонстрировали валидность данного теста и возможность его применения для оценки когнитивных функций в динамике [46]. Нами была выполнена адаптация теста для применения его у русскоязычных детей. Были проанализированы общие баллы по шкале, а также отдельно функции концентрации внимания и памяти (запоминание 3 объектов, запоминание сложной команды, повтор предложения).

Для оценки внимания использовались также корректурные пробы, разработанные Б. Бурдоном в конце XIX в. и до сих пор имеющие широкое распространение [48, 49]. Методика может использоваться для оценки психофармакологических воздействий [50]. Мы определяли производительность (продуктивность), концентрацию внимания, точность, устойчивость внимания и общий показатель точности и устойчивости внимания за каждые 30 с выполнения теста. Затем производили расчет указанных выше показателей за все время выполнения пробы (2,5 мин).

За продуктивность было принято количество просмотренных за определенное время знаков. Концентрация внимания рассчитывалась по формуле:

$$\text{Концентрация} = \frac{\text{Количество просмотренных знаков}}{\text{Количество ошибок} + 1}.$$

Единица в данном случае введена, чтобы избежать деления на ноль [49].

Точность вычислялась по следующей формуле:

$$\text{Точность} = \frac{\text{Количество правильно вычеркнутых знаков}}{\text{Количество знаков, которые надо было вычеркнуть}}.$$

Устойчивость внимания представляет собой количество символов, просмотренных за секунду.

Общий показатель продуктивности и устойчивости внимания рассчитывался по методике Т.Д. Марцинковской [51].

$$S = (0,5N - 2,8n)/t,$$

где S — общий показатель продуктивности и устойчивости; N — количество знаков, просмотренных ребенком; n — количество сделанных ошибок; t — время.

Для статистического анализа были использованы MS Excel 2010 и статистический пакет SPSS Statistics 21.0. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Для данных, имеющих распределение, отличное от нормального, приведены медиана, мода, межквартильный размах, 5 и 95 перцентили, минимум и максимум. Проверка распределения на нормальность осуществлялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение результатов тестов в динамике в группе обследованных пациентов осуществлялось с использованием T -критерия для связанных выборок для данных с нормальным распределением и с использованием критерия Вилкоксона для данных с распределением, отличным от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов прохождения тестов до операции и через сутки после операции в общей выборке были получены следующие результаты.

Продуктивность, устойчивость и общий показатель продуктивности и устойчивости внимания за первые 30 с выполнения корректурной пробы, общий показатель продуктивности и устойчивости внимания, коэффициенты ассоциативной и механической памяти до операции и через сутки после операции различаются статистически значимо. После опе-

рации статистически значимо выше продуктивность ($64,78 \pm 39,69$ против $50,56 \pm 29,90$ до операции, $T = -2,392$, $p = 0,024$), концентрация внимания ($49,74 \pm 42,69$ против $22,11 \pm 18,63$ до операции, $T = -3,121$, $p = 0,004$), устойчивость внимания ($2,16 \pm 1,32$ против $1,69 \pm 1,0$ до операции, $T = -2,392$, $p = 0,024$) и общий показатель продуктивности и устойчивости внимания ($1,01 \pm 0,65$ против $0,64 \pm 0,46$ до операции, $T = -3,368$, $p = 0,002$) за первые 30 с выполнения корректурной пробы, общий показатель продуктивности и устойчивости внимания ($1,13 \pm 0,69$ против $0,95 \pm 0,59$ до операции, $T = -2,075$, $p = 0,048$), коэффициент ассоциативной памяти ($0,55 \pm 0,31$ против $0,47 \pm 0,25$ до операции, $T = -2,492$, $p = 0,019$), коэффициент механической памяти ($0,35 \pm 0,26$ против

$0,28 \pm 0,22$ до операции, $T = -2,146$, $p = 0,041$).

Статистически значимо не различались до операции и через сутки после операции результаты решения матриц Равена ($T = -1,122$, $p = 0,268$), продуктивность, концентрация внимания, устойчивость внимания, общий показатель продуктивности и устойчивости внимания в остальные периоды измерений, выполненных в ходе корректурных проб, общие продуктивность ($T = -1,902$, $p = 0,068$), концентрация внимания ($T = -1,26$, $p = 0,219$), точность ($T = -1,381$, $p = 0,179$) и устойчивость внимания ($T = -1,777$, $p = 0,087$) по данным корректурных проб, балл по шкале MMSE ($T = 0,326$, $p = 0,748$). Значения тестов, полученные до операции и через сутки после операции, представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Результаты тестов до операции и через сутки после операции
Test results before surgery and one day after surgery

| Тест | | Среднее | Стандартное отклонение | Стандартная ошибка среднего |
|---|------------------------------|---------|------------------------|-----------------------------|
| Матрицы Равена | до операции | 18,94 | 8,03 | 1,16 |
| | через сутки после операции | 19,77 | 8,16 | 1,18 |
| Продуктивность внимания | (первые 30 с) до операции | 50,56 | 29,90 | 5,75 |
| | после операции (первые 30 с) | 64,78 | 39,69 | 7,64 |
| Концентрация внимания | (первые 30 с) до операции | 22,11 | 18,63 | 3,59 |
| | после операции (первые 30 с) | 49,74 | 42,69 | 8,22 |
| Устойчивость внимания | (первые 30 с) до операции | 1,69 | 1,0 | 0,19 |
| | после операции (первые 30 с) | 2,16 | 1,32 | 0,25 |
| Продуктивность и устойчивость внимания | до операции (первые 30 с) | 0,64 | 0,46 | 0,09 |
| | после операции (первые 30 с) | 1,01 | 0,65 | 0,13 |
| Продуктивность внимания | до операции | 295,63 | 154,18 | 29,67 |
| | после операции | 349,11 | 191,37 | 36,83 |
| Концентрация внимания | до операции | 69,13 | 60,86 | 11,71 |
| | после операции | 96,02 | 84,42 | 16,25 |
| Точность внимания | до операции | 0,79 | 0,17 | 0,04 |
| | после операции | 0,86 | 0,14 | 0,03 |
| Устойчивость внимания | до операции | 2,12 | 1,23 | 0,24 |
| | после операции | 2,44 | 1,40 | 0,27 |
| Общий показатель продуктивности и устойчивости внимания | до операции | 0,95 | 0,59 | 0,11 |
| | после операции | 1,13 | 0,69 | 0,13 |
| Коэффициент ассоциативной памяти | до операции | 0,47 | 0,25 | 0,05 |
| | после операции | 0,55 | 0,31 | 0,06 |
| Коэффициент механической памяти | до операции | 0,28 | 0,22 | 0,04 |
| | после операции | 0,35 | 0,26 | 0,05 |
| MMSE | до операции | 28,04 | 4,31 | 0,86 |
| | через сутки после операции | 27,86 | 5,60 | 1,12 |

Примечание. MMSE — шкала Mini-Mental State Examination.
Note. MMSE — Mini-Mental State Examination.

При сравнении точности за первые 30 с выполнения корректурной пробы до и через сутки после операции с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок было получено, что точность статистически значимо выше после операции, чем до операции ($p = 0,032$, средний ранг 12,83 и 8,64, соответственно). При сравнении точности за другие периоды времени при выполнении корректурных проб до и после операции было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,697$, 0,343, 0,984 и 0,816 для 4 следующих 30-секундных

интервалов). При сравнении оценки внимания по шкале MMSE (максимальное количество баллов — 7), памяти (запоминание трех слов, запоминание сложной команды из трех действий и повтор предложения) до операции и через сутки после операции также было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,305$, 0,311, 0,327 и 0,579 для оценки внимания, запоминания трех слов, запоминания сложной команды и повторения предложения по шкале MMSE). Значения упомянутых выше показателей приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2 / Table 2

Внимание до и через сутки после операции
Attention before and one day after surgery

| Параметры | | Точность (первые 30 с) | | MMSE — внимание | |
|------------|----|------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| | | до операции | после операции | до операции | после операции |
| Медиана | | 0,83 | 1,0 | 5,50 | 6,0 |
| Мода | | 1,0 | 1,0 | 7 | 7 |
| Минимум | | 0,25 | 0,22 | 4 | 0 |
| Максимум | | 1,0 | 1,0 | 7 | 7 |
| Процентили | 25 | 0,50 | 4,0 | 4,0 | 0,85 |
| | 75 | 1,0 | 7,0 | 7,0 | 1,0 |

Примечание. MMSE — шкала Mini-Mental State Examination.
Note. MMSE — Mini-Mental State Examination.

Таблица 3 / Table 3

Память до и через сутки после операции по шкале Mini-Mental State Examination
Memory score before and one day after surgery (according to the Mini-Mental State Examination)

| Параметры | | Запоминание 3 слов до операции | Запоминание 3 слов через сутки после операции | Команда до операции | Команда через сутки после операции | Повтор предложения до операции | Повтор предложения после операции |
|------------|----|--------------------------------|---|---------------------|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | | Медиана | | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 3,0 |
| Мода | | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 1,0 | 1,0 |
| Минимум | | 0 | 0,01 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Максимум | | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 1,0 | 1,0 |
| Процентили | 25 | 2,0 | 1,0 | 1,13 | 1,0 | 0,25 | 1,0 |
| | 75 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 1,0 | 1,0 | 3,0 |

Таким образом, можно говорить о выраженном улучшении показателей после операции, что может свидетельствовать о снижении стресса в послеоперационном периоде. Также нельзя исключить наличие эффекта обучения при выполнении использованных тестов.

Однако определенный процент детей продемонстрировал значимое ухудшение когнитивных функций (на 10–20 % от исходного уровня).

По результатам решения корректурных проб, проводившегося через сутки после хирургического вмешательства, у 10 % ($n = 3$)

отмечалось снижение продуктивности внимания более чем на 20 %, а у 23,3 % ($n = 7$) отмечалось снижение продуктивности внимания более чем на 10 %. Снижение точности внимания более чем на 20 % через сутки после операции наблюдалось у 10 % пациентов ($n = 3$), а более чем на 10 % у 23,3 % обследованных детей ($n = 7$). Снижение устойчивости внимания через сутки после операции более чем на 20 % отмечалось у 13,3 % детей ($n = 4$), более чем на 10 % — у 30 % ($n = 9$). Общий показатель продуктивности и устойчивости вни-

мания через сутки после вмешательства был ниже исходного более чем на 20 % у 16,7 % детей ($n = 5$), более чем на 10 % — у 20 % детей ($n = 6$).

По результатам тестирования матрицами Равена через сутки после вмешательства у 10 % ($n = 3$) наблюдается выраженное (>20 % в сравнении с предоперационным уровнем) ухудшение результатов.

По результатам тестирования с использованием шкалы MMSE (адаптация для детей от 3 лет) через сутки после операции снижение общего количества баллов на 20 % и более в сравнении с базовым уровнем отмечалось у 3,3 % детей ($n = 1$), на 10 % и более — у 16,7 % ($n = 5$). Снижение внимания на 20 % и более наблюдалось у 13,3 % детей ($n = 4$), на 10 % и более — у 23,3 % ($n = 7$). Снижение памяти на 20 % и более наблюдалось у 30 % детей ($n = 9$), на 10 % и более — у 36,7 % ($n = 11$).

По результатам теста на механический и ассоциативный компоненты памяти снижение механической памяти более чем на 20 % по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 18,5 % детей ($n = 5$), снижение ассоциативной памяти более чем на 20 % — у 11,1 % детей ($n = 3$) и снижение ассоциативной памяти более чем на 10 % — у 18,5 % детей ($n = 5$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на общее улучшение продуктивности и устойчивости внимания через сутки после операции существует определенный процент детей, подверженных риску возникновения когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. У этих детей наблюдалось наиболее выраженное влияние на устойчивость внимания и механическую память. Наши данные согласуются с данными других исследователей, указывающих на то, что ведущими симптомами ПОКД являются дефицит внимания и памяти после операции [1, 5, 6]. Имеющиеся различия в частотах и сроках можно объяснить применением разных методик и препаратов.

Ограничением нашего исследования являлось использование тестов на отдельные когнитивные функции. Комплексное клиническое нейропсихологическое обследование занимает около двух с половиной часов [40], и это слишком продолжительное время, ограничивающее возможности исследователей.

Также на наши результаты могли повлиять базовая оценка в день проведения операции и так называемые эффекты практики. Базовая оценка функций позволяет определить, произошло ли реальное изменение когнитивного статуса после хирургического вмешательства [5]. Однако важно, чтобы это первоначальное измерение представляло собой оптимальное значение, достижимое пациентом. Ухудшение может быть не обнаружено, если пациент проходит тестирование в день поступления или операции, когда на результаты могут повлиять усталость или беспокойство [39]. Из-за особенностей маршрутизации пациентов мы не имели возможности оценить их когнитивный статус в другое время и в другой обстановке.

Эффекты практики относятся к улучшению производительности благодаря знакомству с процедурой тестирования [5] и были отмечены для большинства нейропсихологических тестов, как у добровольцев, так и у хирургических пациентов. Степень улучшения с практикой зависит от того, сколько раз тест был выполнен и от интервала между тестами. Как правило, считается, что эффект практики уменьшается в определенных пределах, и может быть достигнуто «плато», хотя это не было доказано [39].

Эффекты практики могут быть минимизированы с помощью использования параллельных версий вместо идентичных версий тестов. Однако это вызывает увеличение изменчивости и затрудняет выявление различий между группами [39]. К сожалению, у шкалы MMSE наблюдается заметный эффект обучения (практики) [40]. Кроме того, этот тест не имеет параллельных версий и, следовательно, одни и те же вопросы задаются неоднократно, что приводит к эффектам обучения [43]. Однако в настоящее время этот тест считается одним из немногих, адаптированных для применения у детей от 3 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют обширные доказательства пересечения патофизиологических путей, активизирующихся при операционном стрессе и воздействии препаратов для общей анестезии, и путей, задействованных в формировании памяти и процессах обучения. Однако клиническое значение этого факта все еще недостаточно изучено. По данным последних исследований, кратковременное нетравматич-

ное вмешательство, проведенное в раннем возрасте, не вызывает стойкого когнитивного дефицита [38], однако для ребенка дошкольного возраста, центральная нервная система которого развивается с большой скоростью, может иметь значение не только выраженный и стойкий дефицит, но и преходящие нарушения когнитивных функций.

По нашим данным, частота таких нарушений может составлять до 30 %. Развитие когнитивного дефицита в ранние сроки после операции и анестезии является подтвержденным фактом наших исследований, что определяет направление дальнейшего научного поиска. Вопросы о значимости нейрокогнитивных отклонений, о том, какие дети наиболее подвержены воздействию, а также о возможности нейропротекции должны стать предметом дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest. The authors of this article confirmed the lack of interest and financial support, which should be reported.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terrando N, Eriksson LI, Kyu Ryu J, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol.* 2011;70(6):986-995. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.22664>.
2. Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надькина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. — 2018. — Т. 4. — С. 57–64. [Lugovoi AV, Panteleeva MV, Nad'kina ED, Ovezov AM. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: randomized clinical trial. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;4:57-64. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-57-64>.
3. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., и др. Применение препарата гопантенной кислоты для коррекции когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2017. — Т. 12. — № 5. — С. 56–60. [Panteleeva MV, Ovezov AM, Kotov AS, et al. The use of a hopantenic acid preparation for correction of cognitive disorders in the postoperative period in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2017;12(5):56-60. (In Russ.)] DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-5-56-60>.
4. Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е., и др. Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2013. — Т. 3. — С. 16–20. [Ovezov AM, Lobov MA, Mashkov AE, et al. The frequency of development and the possibility of correction of postoperative cognitive dysfunction in schoolchildren with modern options for anesthetic management. *Pediatrics. Consilium medicum.* 2013;3:16-20. (In Russ.)]
5. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesth.* 2010;28:269-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aan.2010.09.003>.
6. Шнайдер Н.А. Неврологические осложнения общей анестезии // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 51–62. [Shneider NA. Nevrologicheskie oslozhneniya obshchej anestezii. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: biology, clinical medicine.* 2004;2(3):51-62. (In Russ.)]
7. Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention. *Med Sci Monit.* 2014;20:1908-1912. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.892485>.
8. Radtke FM, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia.* 2013;110(suppl 1):i98-i105. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aet055>.
9. Chan M, Cheng B, Lee T, Gin T. BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):33-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/ana.0b013e3182712fba>.
10. Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, et al. APOE-ε4 predisposes to cognitive dysfunction following uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurology.* 2005;65(11):1759-1763. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000184579.23624.6b>.
11. Does Apolipoprotein E Genotype Increase Risk of Postoperative Delirium? *Am J Geriatric Psychiatry.* 2015;23(10):1029-1037. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.12.192>
12. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol.* 2010;68:360-368.
13. Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor-triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *PNAS.* 2010;107(47):20518-20522. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1014557107>.
14. Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, et al. The impact of IL-1 modulation on the development of

- lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. *Critical Care*. 2010;14(3):R88. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc9019>.
15. Riazi K, Galic MA, Kentner AC, et al. Microglia-Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus during Peripheral Inflammation. *J Neurosci*. 2015;35(12):4942-4952. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4485-14.2015>.
16. Wang D-S, Zurek AA, Lecker I, et al. Memory deficits induced by inflammation are regulated by $\alpha 5$ -subunit-containing GABAA receptors. *Cell Reports*. 2012;2(3):488-496. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.08.022>.
17. Chiao S, Zuo Z. A double-edged sword: volatile anesthetic effects on the neonatal brain. *Brain Sci*. 2014;4(2):273-294. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci4020273>.
18. Shen X, Dong Y, Xu Z, et al. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013;118(3):502-515. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182834d77>.
19. Sanchez V, Feinstein SD, Lunardi N, et al. General Anesthesia Causes Long-term Impairment of Mitochondrial Morphogenesis and Synaptic Transmission in Developing Rat Brain. *Anesthesiology*. 2011;115:992-1002. DOI: <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3182303a63>.
20. Fang F, Xue Z, Cang J. Sevoflurane exposure in 7-day-old rats affects neurogenesis, neurodegeneration and neurocognitive function. *Neurosci Bull*. 2016;28:499-508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1260-4>.
21. Ling Y, Ma W, Yu L, et al. Decreased PSD₉₅ expression in medial prefrontal cortex (mPFC) was associated with cognitive impairment induced by sevoflurane anesthesia. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(9):763-771. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500006>.
22. Yufune S, Satoh Y, Akai R, et al. Suppression of ERK phosphorylation through oxidative stress is involved in the mechanism underlying sevoflurane-induced toxicity in the developing brain. *Sci Rep*. 2016;6:21859. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep21859>.
23. Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al. Isoflurane Blocks Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus. *Anesthesiol*. 2001;94(6):1058-1065. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200106000-00021>.
24. Zurek AA, Yu J, Wang D-S, et al. Sustained increase in $\alpha 5$ GABA_A receptor function impairs memory after anesthesia. *J Clin Investigat*. 2014;124(12):5437-5441. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci76669>.
25. Lee JJ, Li L, Jung H-H, Zuo Z. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiology*. 2008;108:1055-1062. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181730257>.
26. Zhao P, Peng L, Li L, et al. Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2007;107:963-970. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000291447.21046.4d>
27. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, et al. Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2014;38:202-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.002>.
28. Lu Y, Huang Y, Jiang J, et al. Neuronal apoptosis may not contribute to the long-term cognitive dysfunction induced by a brief exposure to 2% sevoflurane in developing rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;78:322-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.01.034>.
29. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110:796-804. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d>.
30. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21(4):286-291. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181a71f11>.
31. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*. 2011;113(5):1143-1151. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182147f42>.
32. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1053-e-1061. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0351>.
33. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG., et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009;110:805-812. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c7124>.
34. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12(3):246-253. DOI: <https://doi.org/10.1375/twin.12.3.246>.
35. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: a nationwide cohort study. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(10):883-890. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.12225>.
36. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011;114:1076-1085. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820e77a0>.
37. Sun LS, Li G, Miller TL, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age

- 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA*. 2016;315(21):2312-2320. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>.
38. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, et al. GAS Consortium. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;393(10172):664-677. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32485-1).
39. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-289. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x>.
40. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-125. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.
41. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(9):409-422. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328356bd6e>.
42. Silverstein JH. Cognition, anesthesia, and surgery. *Int Anesthesiol Clin*. 2014;52(4):42-57. DOI: <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000032>.
43. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *BJA*. 2005;95(1):82-87. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aei062>.
44. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1342-1347. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01095-5](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)01095-5).
45. Равен Д., Корт Д.Ж. Руководство для прогрессивных матриц Равена и словарных шкал. Раздел 2: Цветные Прогрессивные Матрицы (включая Параллельные версии Теста). — М.: Когито-центр; 2002. — 80 с. [Raven D, Kort DZh. A guide to Raven's Progressive Matrices and vocabulary scales. Section 2: Color Progressive Matrices (including Parallel Test versions). M.: Cogito-centre; 2002. 80 p. (In Russ.)]
46. Jain M, Passi GR. Assessment of a modified Mini-Mental Scale for cognitive functions in children. *Indian Pediatr*. 2005;42(9):907-912.
47. Biester RC. Outcome scales and neuropsychological outcome. In: P.D. Le Roux, J. Levine, W.A. Kofke. *Monitoring in Neurocritical Care*. Elsevier Health Sciences. 2013; 528 p.
48. Когнитивная психология: учебник для вузов / под ред. В.Н. Дружинина, Д.В. Ушакова. — М.: Пер Се; 2002. 480 с. [Druzhinin VN, Ushakov DV, editors. *Cognitive psychology*. Moscow: Per Se; 2002. 480 p. (In Russ.)]
49. Сидоров К.Р. Количественная оценка продуктивности внимания в методике «Корректирующая проба» Б. Бурдона // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». — 2012. — Т. 4. — С. 50–57. [Sidorov KR. Quantitative assessment of the attention's productivity in the Bourdon's "Corrective test". *The Bulletin of Udmurt University. Series «Philosophy. Psychology. Pedagogy»*. 2012;4:50-57. (In Russ.)]
50. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. Тернополь: Обрий; 2004. 168 с. [Rubinshtein SYa. *Eksperymental'nye metody diki patopsihologii*. Ternopol: Obriy; 2004. 168 p. (In Russ.)]
51. Энциклопедия диагностики. Психодиагностика детей / ред.-сост. Д.Я. Райгородский. Самара: Издательский Дом «Бахрах-М»; 2014. 624 с. [Raigorodskii DYa, ed. *Enciklopediya diagnostiki. Psihodiagnostika detej*. Samara: Publishing House «Bahrah-M»; 2014. 624 p. (In Russ.)]

Информация об авторах

Любовь Святославовна Золотарева — младший научный сотрудник НИИ клинической хирургии. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва. E-mail: l_zolotareva@mail.ru.

Олег Николаевич Папонов — врач – анестезиолог-реаниматолог. ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, Москва. E-mail: oleg.krutiar@mail.ru.

Сергей Михайлович Степаненко — д-р мед. наук, профессор кафедры детской хирургии. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва. E-mail: steven54@mail.ru.

Екатерина Владимировна Силина — д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. E-mail: silinaekaterina@mail.ru.

Александра Викторовна Адлер — канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог. ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, Москва. E-mail: ale-adler@yandex.ru.

Information about the authors

Lyubov' S. Zolotareva — Junior Researcher, Research Institute of Clinical Surgery. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: l_zolotareva@mail.ru.

Oleg N. Paponov — anesthetist, N.F. Filatov Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia. E-mail: oleg.krutiar@mail.ru.

Sergey M. Stepanenko — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Pediatric Surgery. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. E-mail: steven54@mail.ru.

Ekaterina V. Silina — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Human Pathology. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia. E-mail: silinaekaterina@mail.ru.

Aleksandra V. Adler — Cand. Sci. (Med.), anesthetist, N.F. Filatov Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia. E-mail: ale-adler@yandex.ru.