
ВЕСТНИК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 году

по инициативе

анестезиологов-реаниматологов

Главный редактор А.И. Салтанов

Заместители главного редактора:

Б.Р. Гельфанд, И.Б. Заболотских, В.В. Лихванцев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Л. Айзенберг (Москва), М.С. Акулов (Нижний Новгород), А.А. Астахов (Челябинск), А.Д. Беляевский (Ростов-на-Дону), В.М. Белопухов (Казань), И.Г. Бобринская (Москва), Ю.В. Буйденко (Москва), А.В. Бутров (Москва), В.Г. Васильков (Пенза), И.П. Верещагин (Новосибирск), Е.Г. Громова (Москва), С.Ф. Грицук (Москва), Е.И. Гусев (Москва), Е.А. Евдокимов (Москва), Г.Г. Жданов (Саратов), А.А. Звягин (Москва), А.П. Зильбер (Петрозаводск), В.В. Казеннов (Москва), В.Л. Кассиль (Москва), И.А. Козлов (Москва), К.М. Лебединский (Санкт-Петербург), А.Л. Левит (Екатеринбург), А.И. Левшанков (Санкт-Петербург), М.Ю. Киров (Архангельск), И.Н. Лейдерман (Екатеринбург), А.У. Лекманов (Москва), А.Ю. Лубнин (Москва), Ю.Н. Лященко (Москва), В.Д. Малышев (Москва), В.М. Мизиков (Москва), П.И. Миронов (Уфа), И.В. Молчанов (Москва), В.В. Мороз (Москва), И.П. Назаров (Красноярск), Э.В. Недашковский (Архангельск), М.И. Неймарк (Барнаул), Э.М. Николаенко (Москва), А.М. Овечкин (Москва), И.Ф. Острейков (Москва), Ю.С. Полушин (Санкт-Петербург), Т.С. Попова (Москва), В.А. Руднов (Екатеринбург), С.В. Свиридов (Москва), В.Д. Слепушкин (Владикавказ), Е.А. Спиридонова (Москва), Л.Л. Стажадзе (Москва), С.М. Степаненко (Москва), В.В. Субботин (Москва), Х.Х. Халий (Моск. обл.), С.В. Царенко (Москва), Л.Е. Цыпин (Москва), Ю.А. Чурляев (Новокузнецк), А.Е. Шестопалов (Москва), В.Б. Шуматов (Владивосток)

5 2011
Москва

Выводы. У беременных с гестозами изменения гемостаза представлены разными видами нарушений. Обнаружено, что изменения гемостаза в периоперационном периоде при оперативном родоразрешении у беременных с гестозами средней и тяжелой степени имеют разную направленность в зависимости от вида анестезии: регионарной или общей. Направленность изменений гемостаза в периоперационном периоде при оперативном родоразрешении у беременных с гестозами средней и тяжелой степени подобна.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Раizinский В.Е., Савельева Г.М. – *Акушерство. Национальное руководство*. – М: «ГЭОТАР-Медиа», 2009, -1200с.
2. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. – *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. – М: «ГЭОТАР-Медиа», 2009 – Т 2, 784 с.
3. Дементьева И.И., Чарная М.А., Мороз Ю.А. – *Патология системы гемостаза*. – М: «ГЭОТАР-Медиа», 2011, - 283 с.
4. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. *Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза*. – М: *Практическая медицина*, 2008. – 331 с.
5. Ланцев Е.А., Абраменко В.В. *Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве*. – М: «МЕДпресс-информ», 2011. – 623 с.
6. Макария А.Д., Бицадзе О.В., Акиншина С.В. *Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике*. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.- 1064 с.
7. Мальшеев В.Д., Свиридов С.В. *Интенсивная терапия*. – М: «МИА», 2009. 705 с.
8. Brenner B. *Haemostatic changes in pregnancy*. *Thromb Res*. 2004;114:409-414.
9. Carvalho A. *Hematologic pathophysiology*. 2009, 446 с.
10. Gerbasi FR, Buttoms S, Farag A, Mammen E. *Increased intravascular coagulation associated with pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1990;75:385-9
11. Letsky EA. *Disseminated intravascular coagulation*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15:623-644
12. Morgan E, Mikhail M. *Clinical anesthesiology*. 2006, 294 с.
13. Taylor D.J., Lind T. *Red cell mass during and after normal pregnancy*. *Obstet Gynaecol* 1979; 86:364-70.
14. *A Practical Approach to Obstetric Anesthesia / Brenda Bucklin, David R. Gambling, David Wlody, Lippincott Williams & Wilkins, 2009 – 555 P.*

КОРРЕКЦИЯ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

А.М. Овезов, М.А. Лобов, М.В. Пантелеева, А.В. Луговой, М.Н. Борисова, П.С. Мятин, И.Е. Гуськов
 ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Несмотря на появление в последние годы нового поколения эффективных и относительно безопасных анестетиков, проблема выбора варианта анестезиологического пособия с позиций снижения риска развития церебральных осложнений сохраняет свою актуальность, особенно у детей [5-8]. Большинство исследователей утверждает, что нейротоксическое действие препаратов для общей анестезии максимально выражено у детей, особенно младшей возрастной группы. Причем, негативное влияние общей анестезии на головной мозг в раннем детском возрасте вызывает нарушение нейропсихологического развития, как в послеоперационном периоде, так и отсрочено [7-9].

В то же время, практически отсутствуют бесспорные данные о частоте развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у детей при применении различных видов анестезиологического пособия (аналогичные международному исследованию ISPOCD-1-2), не определена структура когнитивных нарушений в зависимости от операции и анестезии, не существует единого алгоритма профилактики и коррекции послеоперационного когнитивного дефицита. Публикации по проблеме эпидемиологии и профилактики ПОКД у детей немногочисленны, особенно в отечественной литературе.

По различным данным, в том числе и нашим собственным наблюдениям, распространенность острой ПОКД у детей, подвергавшихся плановому хирургическому вмешательству (и не страдавших хроническими, либо неврологическими заболеваниями), составляет при комбинированной общей анестезии (КОА) (нейролептанальгезии, атаралгезии, КОА на основе тиопентала натрия, фентанила и закисно-кислородной смеси) – до 90%, при тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе кетамина – в 100% случаев (с сохранением нарушений долгосрочной памяти вплоть до 14 суток после операции!), при ТВА на основе пропофола и фентанила – от 50 до 80 % [2-5].

С учетом этого становится очевидной необходимость профилактики и коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции. Исходя из современных воззрений на патогенез ПОКД, средствами выбора для лечения когнитивных расстройств могут служить средства с поливалентным эффектом (антиоксидантным, антигипоксикантным, ноотропным), либо комбинации нейропротекторов с различной направленностью действия. Подобной мультимодальностью действия обладает один из немногих, разрешенных к применению у детей, отечественный ноотропный препарат «Пантогам» (гопантеновая кислота), успешно применяемый в невропедиатрии для терапии когнитивных расстройств [1] и привлекающий, поэтому, наше внимание.

Цель исследования. Оценка возможности и эффективности применения гопантеновой кислоты для коррекции ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста.

Материал и методы исследования. В рамках рандомизированного открытого параллельно-группового клинического исследования обследовано 40 детей (5 девочек и 35 мальчиков) в возрасте 7 – 16 лет, оперированных в плановом порядке в 2011 году в отделении детской хирургии.

Критерии включения: информированное согласие пациентов и их родителей на участие в исследовании; возраст 7 - 16 лет; физический статус ASA I – ASA II; наличие врожденной хирургической патологии (паховые грыжи, варикоцеле, крипторхизм), являющейся показанием к плановому оперативному лечению; использование однотипного варианта анестезиологического обеспечения операций – ТВА на основе пропофола и фентанила; продолжительность операции от 30 до 90 мин.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия пациентов и их родителей на участие в исследовании; дети младше 7 лет и старше 16 лет; продолжительность операции менее 30 и более 90 мин; физический статус ASA III – ASA IV; наличие тяжелой хронической и острой хирургической патологии, сопровождающейся нарушениями системного метаболизма, дру-

гих органов и систем, наличие заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы.

Рандомизация: все пациенты были рандомизированы на 2 группы в соответствии с протоколом (www.randomization.com, seed #18404) и задачами исследования:

1 группу составили 20 детей, не получавших в послеоперационном периоде нейропротективные средства (контроль).

2 группу составили 20 детей, получавших перорально гопантевую кислоту (Пантогам) в дозе 40 мг/кг х сут, в течение месяца, начиная с 1-х суток послеоперационного периода (опыт).

Анестезиологическое обеспечение: было одинаковым у всех пациентов. Премедикация: внутримышечное введение атропина сульфат 0,01 мг/кг, супрастина 0,25-0,5 мг/кг и дормикума 0,1 мг/кг за 30-40 минут до подачи в операционную. Индукция: пропофол 2 мг/кг, фентанил 2 мкг/кг, эсмерон 0,6-0,8 мг/кг с последующей установкой ларингеальной маски (LMA) размера, соответствующего возрасту и массе тела. Поддержание анестезии: пропофол (3,5 – 12 мг/кг х ч), фентанил (1,5 – 4,5 мкг/кг х ч), эсмерон 0,6 мг/кг х ч. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли воздушно-кислородной смесью (FIO₂=0,3) в режиме нормокапнии, использовали наркозно-дыхательный аппарат Draeger Primus.

Интраоперационный мониторинг: ЭКГ, ЧСС, АД неинвазивное, SpO₂, температура, анализ Fi и Et дыхательной смеси (Philips IntelliVue MP30), биспектральный индекс (BIS). Согласно Протоколу исследования у всех пациентов интраоперационно поддерживали примерно одинаковый уровень угнетения сознания: на значениях BIS = 40 – 60%.

Методы оценки когнитивных функций: общеневрологическое обследование; проба Бурдона; тест «10 слов»; шкала Спилберга; шкала Коннерс (заполнялась родителями для определения симптомов гиперактивности и дефицита внимания). При оценке когнитивных функций в послеоперационном периоде, ПОКД у детей верифицировали по ухудшению результатов пробы Бурдо-

на и теста «10 слов» не менее чем на 10% по сравнению с исходными, согласно определению Rasmussen L.S. (2001) [10].

Этапы исследования:

1. Предоперационный период (за сутки до операции).
2. В 1-е сутки после операции.
3. Перед выпиской из стационара (на 3-7 сутки после операции).
4. Через 1 месяц после операции.

Статистическую обработку (описательная статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни) полученных результатов выполняли с помощью программы STATISTICA 7.0 (Stat Soft, Inc., США). Нормальность распределения определяли тестами Шапиро – Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде Mean ± σ. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как представлено в таблице 1, группы были полностью сопоставимы по антропометрическим данным, половому составу (девочек – 15% в первой группе и 10% - во второй, $p = 0,635$), физическому статусу, потребности в препаратах для ТВА, продолжительности оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

Клиническое течение использованного варианта ТВА характеризовалось малой вариабельностью мониторируемых параметров гемодинамики и гомеостаза на всех этапах операции, что указывало на его эффективность и адекватность анестезиологической защиты у всех обследованных. Необходимости в продленной ИВЛ не наблюдали ни в одном случае, LMA удаляли через 7 – 15 минут после окончания операции. Через 15 – 30 минут, по достижении 10 баллов по шкале Aldrete, пациентов переводили в палату.

Таблица 1

Общая характеристика групп

Характеристика группы	1 группа (n=20)		2 группа (n=20)		M-W (U) Test, p
	M	± σ	M	± σ	
Возраст	12,6	2,9	14,7	1,8	0,061
Масса тела, кг	47,9	15,9	54,60	10,08	0,375
Пропофол, мг/кг х ч	7,9	2,6	7,1	2,1	0,369
Пропофол всего, мг	533,3	179,9	680,0	301,1	0,151
Фентанил, мкг/кг х ч	1,93	1,37	1,95	1,28	0,465
Фентанил всего, мкг	193,3	88,4	255,0	101,2	0,116
Длительность операции, минуты	37,0	12,1	46,7	31,5	0,677
Длительность анестезии, минуты	61,0	12,5	68,2	28,6	0,595

Интерпретируя результаты нейропсихологического тестирования, отметим, что исходный психоневрологический статус у всех детей был нормальным: отсутствовала неврологическая патология, уровень развития соответствовал возрасту, показатели концентрации внимания, краткосрочной (в 100% - норма) и долговременной памяти (в 100% - норма) были сопоставимы в обеих группах. У всех пациентов до операции наблюдали средний уровень тревожности, оценка по шкале Коннерс составила 23,47 ± 7,83 и 23,60 ± 9,54 баллов в 1 и 2 группах соответственно (признаки гиперактивности и невнимательности), что легко объяснимо наличием предоперационного стресса.

На 1 сутки после операции отмечали снижение показателей краткосрочной памяти более чем на 10 % у 62,5% пациентов контрольной группы, показатели долговременной памяти ухудшились у 53% детей ($p = 0,028$ – здесь и далее в тексте – по отношению к исходным данным). Во 2-ой группе явления ПОКД в виде снижения мнестических показателей отмечались у 50% больных ($p = 0,043$). Перед выпиской из стационара нарушение краткосрочной памяти было диагностировано у 84% ($p = 0,005$), а долгосроч-

ной – в 53% случаев ($p = 0,005$) в 1-ой группе, тогда как на фоне проводимой церебропротекции у пациентов 2-ой группы показатели памяти восстановились до исходных значений ($p = 0,138$ и $0,441$ соответственно). Через месяц показатели теста «10 слов» в контрольной группе оставались сниженными более чем на 10% (что подтверждало наличие ПОКД после данного варианта ТВА) у 90% пациентов по краткосрочной памяти ($p = 0,012$), и у 80% - по долговременной ($p = 0,015$). В 2-ой группе отсутствовали признаки когнитивного дефицита, а у 30% пациентов наблюдали увеличение показателей, особенно – долговременной памяти (на 22%, $p = 0,013$). При сравнении групп между собой, наблюдали достоверно лучшие показатели краткосрочной и долговременной памяти при выписке (на 49,2% и 54,5% соответственно, $p = 0,002$) и через месяц после операции (на 54,3% и 59,6% соответственно, $p = 0,002$) у пациентов 2-ой группы, что подтверждало терапевтический эффект гопантевой кислоты при лечении ПОКД, обусловленной ТВА на основе пропофола и фентанила.

Показатели внимания, были сопоставимы с показателями памяти и менялись однонаправленно. В 1-е сутки после операции наблюдали снижение показателей концентрации и устойчивости внимания (более чем на 10% от исходных) у 62,5% пациентов 1 группы ($p = 0,008$) и у 50% больных ($p = 0,039$) – во 2-ой группе. Перед выпиской в контрольной группе показатели внимания достоверно снижались у 81% детей ($p = 0,002$), а в 50% случаев было отмечена неустойчивость внимания ($p = 0,019$). В группе коррекции на данном этапе дефицит внимания отмечали у 60% пациентов ($p = 0,042$) при нормализации устойчивости внимания. Через 1 месяц после операции сохранялось снижение концентрации внимания у 80% ($p = 0,008$) больных 1-ой группы при дефиците его устойчивости у 50% ($p = 0,018$). Во 2-ой группе, напротив, показатели пробы Бурдона не только вернулись к исходным, но и незначительно улучшились.

При оценке тревожности её средний уровень достоверно снижался в 1 сутки после проведения оперативного лечения и возрастал при выписке. Через 1 месяц показатель ситуационной тревожности в обеих группах в 90% соответствовал возрастной норме, что было лучше исходных значений. Умеренную тревожность наблюдали лишь у 10% всех пациентов, что было ниже исходных значений на 13% ($p = 0,107$) и 30% ($p = 0,012$) в 1 и 2 группах соответственно.

Повторную оценку по шкале Коннерс выполняли через месяц после операции. Её результаты свидетельствовали о сохранении признаков синдрома гиперактивности и невнимательности у пациентов 1 группы на исходном уровне ($26,22 \pm 7,22$ против $23,47 \pm 7,83$ исходно, $p = 0,678$). В опытной группе, уровень гиперактивности и невнимательности, напротив, снизился ($16,70 \pm 8,33$ против $23,60 \pm 9,54$ исходно, $p = 0,024$).

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что при использовании ТВА на основе пропофола и фентанила, в раннем послеоперационном периоде у детей школьного возраста возникает послеоперационная когнитивная дисфункция, которая сохраняется в течение 1 месяца после вмешательства (как минимум). Это свидетельствует в пользу необходимости продолжения исследований по эпидемиологии ПОКД у детей различного возраста, особенно отсроченной и длительной форм когнитивных нарушений при различных вариантах анестезиологического пособия. При применении церебропротекции гопантевой кислотой выраженность ПОКД достоверно снижается (либо нивелируется совсем) уже к моменту выписки из стационара (3-7 сутки при малотравматичных вмешательствах средней продолжительности), а через 1 месяц после операции у 30% пациентов наблюдается улучшение когнитивных функций, что доказывает эффективность препарата для лечения ПОКД.

Выводы:

1. При использовании для анестезиологического обеспечения малотравматичных операций средней продолжительности ТВА на основе пропофола и фентанила, в 1-е сутки послеоперационного периода у

практически здоровых детей школьного возраста в 62,5% возникает ПОКД.

2. При отсутствии своевременной коррекции выявленных нарушений когнитивного потенциала у данного контингента больных, к моменту выписки из стационара нарушения памяти сохраняются у 54 – 83% детей, а нарушения внимания – у 50 – 81%, т.е. частота явлений ПОКД повышается, сохраняясь на уровне 80% через 1 месяц после операции.

3. Использование для церебропротекции у детей школьного возраста с первых суток послеоперационного периода гопантевой кислоты в дозировке 40 мг/кг эффективно нивелирует явления ПОКД уже к моменту выписки из стационара, а через 1 месяц после операции у 30% пациентов на фоне приема препарата наблюдается достоверное повышение когнитивного потенциала по сравнению с исходным.

4. При применении у детей школьного возраста ТВА на основе пропофола и фентанила, показано превентивное назначение церебропротекторов мультимодального действия, не имеющих возрастных ограничений (например, гопантевой кислоты).

Литература

1. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузнецова Л.М., Маслова О.И. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией. // Вопросы соврем. педиатрии, 2007, Том 6, № 2, С. 44-48.
2. Дубовая Т.К., Лобов М.А., Древал А.А. и соавт. Гисто- и цитоархитектоника гиппокампа неполовозрелых крыс на фоне введения пропофола и мексидола. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010, №4, С.457-459.
3. Елькин И. О., Егоров В.М., Блохина С.И. Операционный стресс, общая анестезия и высшие психические функции. – Екатеринбург: «Клен», 2007, 247 с.
4. Князев А. В. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей. - Автореф. дисс.... к.м.н., Москва, 2006, 24 с.
5. Лобов М.А., Овезов А.М., Пантелеева М.В. и соавт. Патологические и морфологические основы церебропротекции в периоперационном периоде. Сборник материалов научно-практической конференции «Современные аспекты лечения заболеваний нервной системы», Тверь, 2010, С. 28-34
6. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции. // Острые и неострые состояния в практике врача, 2008, № 5-6, С. 64-67.
7. Creeley C.E., Olney J.W. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it. *Anesth Analg* 2010;110:442-8
8. DiMaggio C., Sun L., Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011;113:1143-51
9. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(8):951-6.
10. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesth Scand* 2001;45:275-89.