

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

М. В. Пантелеева, к.м.н., ст. научный сотрудник отделения детской неврологии,
М. Н. Борисова к.м.н., ст. научный сотрудник отделения детской неврологии,
А. М. Овезов, д.м.н., руководитель отделения анестезиологии-реанимации,
М. А. Лобов, д.м.н., профессор, А. В. Луговой, мл. научный сотрудник отделения
анестезиологии-реанимации, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского, г. Москва

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, дети, Пантогам®
Keywords: *postoperative cognitive dysfunction, children, Pantogam.*

Несмотря на появление в последние годы нового поколения эффективных и относительно безопасных анестетиков, проблема профилактики и коррекции периоперационных неврологических осложнений сохраняет свою актуальность с позиций снижения риска развития церебральных осложнений, особенно у детей и подростков [1,2].



По классическому определению, данному L.S.Rasmussen (2001 г.), послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и со-

храняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), и подтвержденное данными нейропсихологического тестирования в виде снижения показателей тестирования в послеоперационный период не менее чем на 10% от дооперационного уровня [3].

Когнитивные нарушения являются тонким нарушением мыслительных процессов, которые могут повлиять на последующие познавательные функции и оказать существенное влияние на здоровье пациента и социальную адаптацию.

Общий наркоз и седативные препараты вводят каждый год миллионам младенцев, дошкольников и школьников для облегчения проведения хирургических вмешательств и диагностических процедур, спасения жизни или улучшения ее качества, нивелируя неблагоприятные последствия гемодинамических реакций на боль и стрессовые стимуляции,

сопровождающие данные манипуляции [4]. Таким образом, общие анестетики представляют собой одно из величайших медицинских открытий настоящего времени. Однако совокупность экспериментов на животных и наблюдательных исследований детского населения за последние два десятилетия показали, что общие анестетики могут вызвать и нейротоксические изменения в развивающемся мозге, которые приводят к неблагоприятным последствиям в нервной системе [5].

Периоперационные повреждения головного мозга представляют важную проблему современной хирургии и анестезиологии, поскольку приводят к увеличению смертности, удлинению сроков госпитализации, снижают послеоперационное качество жизни и, следовательно, увеличивают послеоперационные затраты.

Диапазон неврологических нарушений при общем обезболивании весьма широк: от минимальной дисфункции до инсульта и даже смерти [6, 7, 8]. Наиболее распространенная форма церебральных осложнений наркоза – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – как вариант умеренных когнитивных нарушений (по МКБ-10).

Как свидетельствуют данные литературы, ПОКД развивается при любом виде анестезиологического пособия. Даже при применении анестетиков с доказанным нейропротективным действием наблюдается когнитивный дефицит в первые сутки после оперативного вмешательства.

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

внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила – от 50 до 80 % [9].

Большинство исследователей утверждают, 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 [10].

Единой точки зрения на этиологию и патогенез ПОКД до настоящего времени не существует. В качестве возможных причин развития нейропсихологических расстройств в послеоперационном периоде рассматриваются нарушения в системе холинэргических и ГАМК-ергических систем, электролитные нарушения, эффекты микроэмболий и гиперперфузии вещества головного мозга во время искусственного кровообращения, системная воспалительная реакция, а также быстрое и неравномерное согревание в восстановительном периоде, инциденты интраоперационного пробуждения [8].

Одним из ключевых вопросов современной анестезиологии остается разработка фармакологической защиты, которая поможет эффективно уменьшить клинические последствия периоперационного повреждения головного мозга [11].

Участковые педиатры и неврологи должны тщательно изучить данный вопрос для предотвращения возникновения ПОКД и своевременной коррекции уже имеющихся изменений, поскольку именно к ним маленькие пациенты и их родители чаще всего обращаются с жалобами на нарушение поведения и снижение успеваемости, приводящими к школьной дезадаптации.

Исходя из современных представлений о патогенезе ПОКД, средствами выбора для лечения когнитивных расстройств могут служить средства с поливалентным эффектом (антиоксидантным, антигипоксантным, ноотропным) либо комбинации нейропротекторов с различной направленностью действия.

Пантогам®

гопантеповая кислота

*Активная
работа
мысли*



Форма выпуска:

- ✓ сироп 100 мг/мл 100 мл
- ✓ таблетки 250 мг №50
- ✓ таблетки 500 мг №50

- ▲ **Повышает концентрацию внимания и полностью восстанавливает показатели памяти у детей после наркоза**
- ▲ **Возможность применения с первых дней жизни**

**Рекомендованная схема назначения
Пантогама детям, перенесшим наркоз:
40 мг/кг в сутки в течение 1 месяца**



Рег. № - ЛС-000339



Рег. №ЛС-001667



Подобной мультимодальностью обладает отечественный препарат «Пантогам®» (гопантеповая кислота), успешно применяемый в детской неврологии для терапии когнитивных расстройств. «Пантогам®», представляет собой кальциевую соль D(+)-пантоил-гамма-аминомасляной кислоты, являясь естественным метаболитом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нервной ткани. Благодаря присутствию в молекуле **Пантогама** пантоильного радикала, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное воздействие на функциональную активность ЦНС. Его фармакологические эффекты обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс.

Материалы и методы. Для оценки эффективности применения гопантеповой кислоты с целью коррекции ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста проведено рандомизированное открытое параллельно-групповое клиническое исследование. Обследовано 60 детей с врожденной хирургической патологией (12 девочек и 48 мальчиков) в возрасте 7–16 лет, опериро-

ванных в плановом порядке в отделении детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. У всех пациентов отсутствовали тяжелые хронические и острые хирургические патологии, сопровождающиеся нарушениями системного метаболизма, других органов и систем, заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем. Анестезиологическое обеспечение (тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и фентанила) было одинаковым у всех пациентов. Продолжительность операции составила от 30 до 90 мин.

Для оценки когнитивных функций использовались: проба Бурдона (определение коэффициента концентрации внимания); тест «10 слов» (оценка краткосрочной и долгосрочной памяти); шкала Спилберга (определение уровня тревожности); шкала Коннерс (заполняется родителями для определения симптомов гиперактивности и дефицита внимания).

Все пациенты рандомизированы на 2 группы в соответствии с протоколом (www.randomization.com, seed #18494) и задачами исследования:

- 1 группа: 30 детей, не получавших в послеоперационном периоде нейропротективные средства (контроль).
- 2 группа: 30 детей, получавших перорально гопантеповую кислоту (**Пантогам®**) в дозе 40 мг/кг х сут., в течение месяца, начиная с 1-х суток послеоперационного периода (опыт).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

При оценке когнитивных функций в послеоперационном периоде ПОКД у детей верифицировали по ухудшению результатов пробы Бурдона и теста «10 слов» не менее чем на 10% по сравнению с исходными данными (по Rasmussen L.S., 2001).

Тестирование проводилось в предоперационный период (за сутки до операции); в 1-е сутки после операции; перед выпиской из стационара (на 3–7 сутки после операции) и через 1 месяц после операции.

Результаты и их обсуждение. 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 тотальной внутривенной анестезии, продолжительности оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

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

На 1-е сутки после операции отмечалось 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 диагностировано у 84% ($p=0,005$), а долговременной – в 53% случаев ($p=0,005$) в 1-й 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 мнестические показатели в контрольной группе оставались сниженными более чем на 10% (что подтверждало наличие ПОКД после данного варианта анестезии) у 90% пациентов по краткосрочной памяти ($p=0,012$), и у 80% – по долговременной ($p=0,015$). В 2-й группе отсутствовали признаки когнитивного дефицита, а у 30% пациентов наблюдалось увеличение

показателей, особенно – долгосрочной памяти (на 22%, $p=0,013$). При сравнении групп между собой имели место достоверно лучшие показатели краткосрочной и долгосрочной памяти при выписке и через месяц после операции у пациентов 2-й группы, что подтверждало терапевтический эффект гопантеновой кислоты при лечении ПОКД, обусловленной тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола и фентанила.

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

При оценке тревожности ее средний уровень недостоверно снижался в 1-е сутки после проведения оперативного лечения и возрастал при выписке. Через 1 месяц показатель ситуационной тревожности в обеих группах в 90% соответствовал возрастной норме, что превышало исходные значения. Умеренную тревожность наблюдали лишь у 10% всех пациентов, что ниже предоперационных показателей на 13% ($p=0,107$) и 30% ($p=0,012$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Повторную оценку по шкале Коннерс выполняли через месяц после операции. Ее результаты свидетельствовали о сохранении признаков синдрома гиперактивности и невнимательности у пациентов 1-й 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 тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила, в раннем послеоперационном периоде у детей школьного возраста возникает послеоперационная когнитивная дисфункция, которая сохраняется через 1 месяц после вмешательства (как минимум). При применении церебропротекции гопантеновой кислотой (**Пантогам®**) в дозировке 40 мг/кг 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, уменьшение признаков синдрома гиперактивности

и дефицита внимания, что доказывает эффективность препарата для лечения ПОКД. 

Список литературы:

1. Creeley C. E., Olney J. W. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it.// *Anesth Analg* 2010;110:442–8.
2. 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.
3. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P., et al. The assessment of postoperative cognitive function.// *Acta Anaesth Scand* 2001;45:275–89.
4. Susan Y. Lei, Manon Hache, Andreas W. Loeperke. Clinical Research Into Anesthetic Neurotoxicity: Does Anesthesia Cause Neurological Abnormalities in Humans?// *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2014; 6 : 4: 349–357.
5. Rappaport B., Mellon R. D., Simone A., Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. // *N Engl J Med* 2011;364:1387–90.
6. Creeley C. E., Olney J. W. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it.// *Anesth Analg* 2010;110: 442–8.
7. Perouansky M., Hemmings H. C. Neurotoxicity of general anesthetics.// *Anesthesiology* 2009; 111: 1365–71.
8. Thomas J., Crosby G., Drummond J.C., et al. Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay. //*Anesth Analg* 2011; 113: 5: 969–97.
9. Овезов А. М., Лобов М. А., Пантелеева М. В. и др. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии. // *Журн. Анестезиология и реаниматология* 2012; 3: 25–29.
10. Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction.// *Lancet* 1998; 351: 857–61.
11. Bilotta F., Gelb W. A., Stazi E et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials.// *Br J Anaesth* 2013;110(1):113–20.