

ЗОЛОТАРЕВА ЛЮБОВЬ СВЯТОСЛАВОВНА

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ.

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Степаненко Сергей Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Валерий Генрихович Амчеславский

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», отделение анестезиологии – реанимации, руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Юрий Stanisлавович Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

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

Защита состоится «_____» _____ 2022 года в _____ на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте организации www.rsmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время во всем мире растет число выполняемых операций, в том числе у детей дошкольного возраста. Известно, что в Соединенных Штатах Америки детям ежегодно проводится около 3 миллионов хирургических вмешательств в условиях общей анестезии (Tzong KY et al., 2012). Возможные нейротоксичные свойства анестетиков могут приводить к развитию когнитивных нарушений и задержке интеллектуального развития у детей. В 2017 году решением Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и Американской академии педиатрии было рекомендовано избегать длительных или повторяющихся плановых хирургических вмешательств с применением общей анестезии у детей младше 3 лет из-за возможной нейротоксичности препаратов для анестезии и седативных средств.

Когнитивные функции — высшие психические функции головного мозга человека по обработке, хранению и воспроизведению информации; к когнитивным функциям относят гнозис, праксис, внимание, память, мышление и речь (Захаров В. В., 2005). Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) представляет собой синдром, вызванный снижением указанных функций после оперативного вмешательства относительно предоперационного уровня, определяемый по результатам нейропсихологического тестирования (Berger M et al., 2015).

Когнитивная дисфункция, возникшая после хирургического вмешательства, может оказать существенное влияние на здоровье, деятельность и благополучие пациентов, особенно, если эта проблема возникает в детском возрасте, в период активного развития и интенсивного обучения.

Симптомы, возникающие в послеоперационном периоде и согласующиеся с определением ПОКД, были впервые описаны Bedford в 1955 г. (Bedford PD, 1955). С тех пор усилия многих исследователей были направлены на выявление этиологических факторов, лежащих в основе ПОКД. Большая часть ранних работ была сосредоточена на факторах, специфичных для кардиохирургии, однако в последующих работах сообщалось, что в среднесрочной перспективе у аналогичного числа людей, перенесших некардиальную хирургию, также развивается ПОКД (Evered S. et al., 2011), что потребовало более широкого изучения возможных основных причин.

Доклинические исследования показывают, что нейровоспаление и окислительный стресс являются ключевыми механизмами, лежащими в основе развития ПОКД (Cibelli et al., 2010; Terrando N. et al., 2010). В клинических исследованиях у пациентов в послеоперационном периоде можно наблюдать повышение уровня провоспалительных цитокинов как в кровеносной, так и в

центральной нервной системе, коррелирующее со степенью снижения когнитивных способностей (Beloosesky et al., 2007; Buvanendran et al., 2006).

Тем не менее, несмотря на всё более убедительные доказательства, подтверждающие эту этиологическую модель, в настоящее время она не нашла терапевтического применения, и нет общепринятой схемы терапии или профилактики ПОКД.

В отечественной литературе опубликовано лишь несколько исследований, оценивающих эффективность нейропротекции у детей.

М. В. Пантелеевой и соавт. (Пантелеева М. В. и соавт., 2017) было проведено исследование гопантеновой кислоты для коррекции ПОКД у детей. В исследование были включены 60 детей в возрасте 7-16 лет, которым выполнялось однократное хирургическое вмешательство продолжительностью от 30 до 90 минут. Показано, что применение тотальной внутривенной анестезии (на основе пропофола и фентанила) вызывало возникновение ПОКД, сохранявшейся в течение месяца. Применение препарата гопантеновой кислоты снижало выраженность ПОКД.

А. В. Луговым и соавторами (Луговой А. В. и соавт., 2018) была проведена оценка препарата Цитофлавин для профилактики ПОКД. В исследование было включено 90 детей школьного возраста. В качестве анестезиологического пособия применялась тотальная внутривенная анестезия на основе фентанила и пропофола. В группе детей, интраоперационно получавших Цитофлавин, ПОКД наблюдалась у 7% детей на 1 сутки после операции и у 3% детей на 7 сутки после операции (против 14% и 28% в контрольной группе, соответственно).

В зарубежной литературе нет исследований, свидетельствующих о наличии средств нейропротекции, эффективность которых при проведении и профилактике ПОКД была бы доказана.

Кроме того, если реакция развивающегося мозга на анестетики является реакцией классической токсикологии, то следует установить зависимость доза-ответ. А также необходимо определить периоды уязвимости развивающегося мозга.

Существуют данные, подтверждающие наличие влияния кратности оперативных вмешательств в условиях общей анестезии на формирование ПОКД. По данным Wilder RT и соавторов, 2-кратное и 3-кратное анестезиологическое воздействие в возрасте до 4 лет влияет на способность детей к обучению (Wilder RT et al., 2009). По данным Randall P. Flick и соавторов, множественные вмешательства в возрасте до 2 лет также повышают вероятность развития когнитивной дисфункции (в исследование было включено 8548 пациентов) (Flick RP et al., 2011). Некоторые более поздние исследования также отмечали возможное негативное влияние множественных анестезий (Warner DO et al.,

2018). Однако до сих пор не определены границы «безопасной области» и функции, которые будут страдать при различных вариантах превышения безопасного уровня воздействия.

Таким образом, вопрос ПОКД в настоящее время актуален и представляет собой трудную задачу для общественного здравоохранения. Беспокойство по поводу нейротоксичности анестетиков стало важной проблемой для семей, детских клиник и регулирующих органов здравоохранения. Это подтверждает целесообразность изучения влияния оперативных вмешательств и анестезии на когнитивные функции у детей и последующей разработки и усовершенствования методов анестезии и интенсивной терапии, в том числе поиска эффективной интраоперационной нейропротекции, что в итоге улучшит результаты хирургического лечения детей при различных патологиях.

Цель исследования

Целью исследования является повысить эффективность анестезиологического обеспечения у детей путем использования интраоперационной фармакологической нейропротекции и ранней диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции.

Задачи исследования

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи:

- 1 Определить наиболее достоверные и информативные методы оценки послеоперационной когнитивной дисфункции у детей.
- 2 Выявить влияние анестезии и оперативного вмешательства на тяжесть и продолжительность нарушения когнитивных функций у детей в послеоперационном периоде в динамике.
- 3 Выявить особенности состояния высших психических функций в послеоперационном периоде у детей, многократно оперированных в условиях общей сбалансированной анестезии.
- 4 Оценить клинико-функциональные результаты применения нейропротекции в составе анестезиологического пособия у детей.
- 5 Провести сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения оперативного вмешательства в условиях общей анестезии с применением средств нейропротекции и без них.

Научная новизна исследования

Изучена частота снижения когнитивных функций у детей в возрастной группе от 3 до 7 лет. Проведена оценка интраоперационной нейропротекции у детей от 3 до 7 лет для профилактики ПОКД. Также изучено влияние многократных оперативных вмешательств (более 5 оперативных вмешательств в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии) в анамнезе на развитие когнитивного дефицита в возрасте от 4 до 10 лет.

Теоретическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что была оценена частота снижения различных когнитивных функций через сутки и через месяц после оперативного вмешательства в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии, а также отдаленные последствия многократных оперативных вмешательств.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость исследования заключается в выявлении потребности в коррекции когнитивных нарушений после оперативного вмешательства, определении детей группы риска для решения вопроса о выборе способа анестезии, а также в оценке эффективности интраоперационного применения нейропротекции у детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Методология и методы исследования

В работе использованы статистический и аналитический методы исследования, а также метод экспертных оценок. Пациентам проводилась клиническая оценка соматического статуса в периоперационном периоде; неинвазивное измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрия; нейропсихологическое тестирование. Нейропсихологическое тестирование включало прогрессивные матрицы Равена, тест на механическую и ассоциативную память, адаптированную для детей с 3 лет шкалу MMSE (англ. Mini-Mental state examination), корректурные пробы (пробы Бурдона) и проводилось в предоперационном периоде, через сутки после операции и через 1 месяц после операции.

Основные положения выносимые на защиту

1 Матрицы Равена, шкала MMSE, корректурные пробы и тесты на запоминание слов могут быть использованы для периоперационной оценки когнитивных функций у детей в возрасте от 3 лет.

2 Частота когнитивных нарушений у детей после оперативного вмешательства в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана составляет от 1 до 30%. У некоторых детей развивается кратковременное нарушение внимания и памяти после перенесенного оперативного вмешательства. Через месяц после хирургического вмешательства результаты тестирования достигают предоперационных значений.

3 Многократные вмешательства связаны с худшими результатами нейропсихологического тестирования (тест MMSE, прогрессивные матрицы Равена, продуктивность и устойчивость внимания).

4 Применение цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин во время анестезии улучшает когнитивные показатели у детей через сутки после операции по сравнению с исходным уровнем.

5 Большинство показателей когнитивной сферы у детей через сутки после оперативного вмешательства, выполненного в условиях общей анестезии, лучше при интраоперационном использовании цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату, чем без применения нейропротекции.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что научные положения и практические рекомендации, представленные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема статистического материала и использования современных методов исследования. Для статистической обработки материала использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы могут быть внедрены в практику в детских анестезиологических отделениях, а также могут быть включены в программы дополнительного профессионального образования анестезиологов-реаниматологов, неврологов и психологов. Основные положения работы внедрены в практику ГБУЗ ДГКБ имени Н.Ф. Филатова ДЗМ и НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования оформлены в виде научных публикаций и докладов на научно-практических конференциях: XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019) (Москва, 2019), XIX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) (Москва, 2020), 1-ый Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов и VI Михельсоновские чтения (Москва, 2019), 2-ой Российский съезд детских анестезиологов-реаниматологов и VII Михельсоновские чтения (Москва, 2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно п. 1.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 2 статьи в изданиях, входящих в перечень научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, и 1, входящая в международные реферативные базы данных (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав с заключениями, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа содержит 14 таблиц, 8 рисунков. Библиографический указатель содержит 233 источника, из них 27 работ отечественных и 206 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во **введении** отражены обоснование актуальности исследования, выбор цели и соответствующих ей задач, научная новизна, научная и практическая значимость исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** «*Обзор литературы*» на основе анализа источников литературы дано определение ПОКД, описаны эпидемиология, этиология, факторы риска и патогенез данного состояния, его клинические проявления. Рассматриваются диагностика и методы профилактики и лечения ПОКД.

Во **второй главе** «*Материалы и методы исследования*» рассматриваются методология проведения исследования, объекты и объем исследования, база проведения исследования. **Объект исследования** – дети в возрасте от 3 до 10 лет, получавшие помощь в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы Детской городской клинической больнице имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы (далее – ДГКБ им. Н. Ф. Филатова) в 2019 – 2020 гг. **Предмет исследования** – медицинские показатели, характеризующие когнитивные функции.

Работа посвящена вопросам когнитивного дефицита после перенесенных оперативных вмешательств в условиях общей анестезии у детей и возможности интраоперационной нейропротекции.

Этапы исследования, методы исследования, источники информации и объем исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Этапы, методы и объем исследования, источники информации.

| Этапы исследования | Методы исследования | Источники информации | Объем исследования |
|--|------------------------------------|--|---|
| Анализ источников литературы. | Библиографический, контент-анализ. | Научные статьи, книги, учебные пособия, монографии, диссертации. | 233 источника медицинской литературы, из них 27 отечественных, 206 зарубежных. |
| Оценка влияния анестезии и оперативного вмешательства на тяжесть и продолжительность нарушения когнитивных функций у детей в послеоперационном | Статистический, аналитический. | Результаты нейропсихологического тестирования. | 40 пациентов, находившихся на лечении в ЛОР-отделении ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг. |

| | | | |
|--|--------------------------------|--|---|
| периоде в динамике. | | | |
| Выявление особенностей состояния высших психических функций у детей, многократно оперированных в условиях общей сбалансированной анестезии. | Статистический, аналитический. | Результаты нейропсихологического тестирования. | 64 пациента, находившихся на лечении в ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг., из них основная группа – 28 детей (43,75%), контрольная группа – 36 детей (56,25%). |
| Оценка клинико-функциональных результатов применения нейропротекции в составе анестезиологического пособия у детей. | Статистический, аналитический. | Результаты нейропсихологического тестирования. | 44 пациента, находившихся на лечении в ЛОР-отделении ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг. |
| Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения оперативного вмешательства в условиях общей анестезии с применением средств нейропротекции и без них. | Статистический, аналитический. | Результаты нейропсихологического тестирования. | 84 пациента, находившихся на лечении в ЛОР-отделении ДГКБ им. Н. Ф. Филатова в период с 2019 по 2020 гг., из них основная группа – 44 ребенка (52,4%), контрольная группа – 40 детей (47,6%). |

Исследование состояло из двух частей. Первая часть - проспективное исследование нейропротекторной терапии цитофлавином с предварительной оценкой частоты снижения когнитивных функций после операций на ЛОР-органах (аденотомия и/или тонзиллотомия) у детей 3-7 лет. Вторая часть –

продольное исследование последствий многократно перенесенных оперативных вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии.

Таблица 2

Первая часть исследования.

| 1 группа (контрольная), N=40 чел. | 2 группа (основная), N=44 чел. |
|--|--|
| Стандартное анестезиологическое пособие (общая сбалансированная анестезия) | Стандартное анестезиологическое пособие (общая сбалансированная анестезия) + нейропротекторная терапия |
| 1 «визит» (оценка до операции): оценка соматического статуса, нейропсихологическое тестирование, включающее корректурные пробы, шкалу MMSE, тест на механический и ассоциативный компоненты памяти, цветные прогрессивные матрицы Равена | |
| Интраоперационная оценка: мониторинг АД, ЧСС, пульсоксиметрия. | |
| 2 «визит» (оценка через сутки после операции): нейропсихологическое тестирование (прогрессивные матрицы Равена, тест на механическую и ассоциативную память, адаптированная для детей с 3 лет шкала MMSE, корректурные пробы) | |
| 3 «визит» (оценка через месяц после операции): нейропсихологическое тестирование (прогрессивные матрицы Равена, тест на механическую и ассоциативную память) | |

Анестезиологическое пособие при операциях на ЛОР-органах (аденотомии и тонзиллотомии).

При операциях на ЛОР-органах пациентам выполнялась общая комбинированная сбалансированная анестезия. Премедикация включала атропин (раствор 1 мг/мл) 0,01 мг/кг в/м за 10-15 минут до операции. На этапе введения в наркоз использовался севофлуран в концентрации 8-3 Vol.% и N₂O. Выполнялась миорелаксация рокурония бромидом (раствор 10 мг/мл) 0,3 мг/кг в/в. Для интраоперационной профилактики аллергических реакций, отека подскладочного пространства и рвоты использовался дексаметазон 0,4% 0,15 мг/кг. Необходимая степень обезболивания достигалась с помощью фентанила (раствор 50 мкг/мл) 3 мкг/кг в/в.

До проведения операции пациенты были рандомизированы на две группы. В контрольную группу включено 40 детей, которым выполнялось оперативное вмешательство в условиях комбинированной сбалансированной анестезии. В основную группу вошли 44 ребенка, которые дополнительно с целью нейропротекции получали интраоперационно однократную инфузию Цитофлавина (Международное непатентованное название: Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота, коммерческое название: Цитофлавин (Cytoflavin), фирма-производитель: Научно-технологическая фармацевтическая фирма Полисан, Россия, Регистрационный номер: Р N003135/01) в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату по методике, предложенной А. В. Луговым и соавторами (Луговой А. В. и соавт., 2018).

Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,966$, 5 (4; 7) лет в

контрольной группе против 5 (4; 7) лет в основной группе), полу ($p=0,05$, 42,6% ($n=20$) мальчиков в основной группе против 57,4% ($n=27$) в контрольной), механической памяти ($p = 0,114$) и ассоциативной памяти до операции ($p = 0,323$, $0,46 \pm 0,25$ против $0,51 \pm 0,24$ в основной и контрольной группе, соответственно), вниманию ($p = 0,957$) и памяти ($p = 0,114$) по шкале MMSE, устойчивости внимания ($p = 0,147$, $1,71 \pm 1,04$ против $2,07 \pm 1,21$ в основной и контрольной группах, соответственно), общему показателю продуктивности и устойчивости внимания ($p = 0,339$) и по результату тестирования с использованием матриц Равена ($p = 0,71$, $17,35 \pm 7,38$ в основной группе и $17,90 \pm 5,94$ в контрольной). Группы также сопоставимы по баллам MMSE ($p = 0,109$, $26,43 \pm 6,12$ в основной и $28,35 \pm 4,51$ в контрольной группе).

Группы отличались по концентрации внимания ($p = 0,002$) и точности внимания ($p < 0,001$) до операции. Поэтому дальнейшее сравнение по этим показателям не производилось.

Вторая часть работы (таблица 3) представляет собой обсервационное поперечное перекрестное исследование детей, разделенных на 2 группы: в основную группу вошли дети, имевшие 5 и более операций в анамнезе (от 5 до 125), в группу контроля – дети, не имевшие операций в анамнезе. Критериями исключения являлись травмы головы и врожденные пороки ЦНС. Возраст детей составил от 4 до 10 лет.

Таблица 3
Вторая часть исследования

| 1 группа (контрольная), N=36 чел. | 2 группа (основная), N=28 чел. |
|---|--|
| Отсутствие хирургических вмешательств в условиях общей анестезии в анамнезе | Многократные хирургические вмешательства в условиях общей анестезии в анамнезе (от 5 до 125 вмешательств в анамнезе) |
| 1 «визит»: нейропсихологическое тестирование (прогрессивные матрицы Равена, тест на механическую и ассоциативную память, адаптированная для детей с 3 лет шкала MMSE, корректурные пробы); оценка соматического статуса | |

Анестезиологическое пособие при бужировании пищевода

При бужировании пищевода пациентам со стенозом пищевода выполнялась общая комбинированная сбалансированная анестезия без премедикации. Дети засыпали в присутствии родителей в операционной. На этапе введения в наркоз использовался севофлуран в концентрации 8 Vol.%.

Постепенно концентрация севофлурана снижалась до 3 Vol.%. Для мышечной релаксации в случае необходимости интубации трахеи применялся рокурония бромид (раствор 10 мг/мл) 0,3 мг/кг в/в. Для интраоперационной профилактики аллергических реакций, отека подскладочного пространства и рвоты использовался дексаметазон 0,4% 0,15 мг/кг. Необходимая степень обезболивания достигалась с помощью фентанила (раствор 50 мкг/мл) 2,5 мкг/кг в/в. Поддержание анестезии осуществлялось при концентрации анестетика 0,8-1 минимальной альвеолярной концентрации (МАК) (возрастной), либо пропофолом 1% в дозе 2-4 мг/кг.

Анестезиологическое пособие при колоэзофагопластике

Колоэзофагопластика выполнялась в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии, включавшей эндотрахеальный наркоз и эпидуральную аналгезию. Анестезия сопровождалась непрерывным мониторингом ЧСС, электрокардиограммы (ЭКГ), параметров вентиляции, насыщения крови кислородом, осуществлялся контроль АД и термометрия. Введение в наркоз выполнялось по полузакрытому контуру севофлураном (от 8 Vol.% до 2-3 Vol.%), с 70%-ой фракцией кислорода во вдыхаемом воздухе. Поддержание анестезии осуществлялось при концентрации анестетика 0,8-1 МАК (возрастного), либо пропофолом 1% в дозе 3 мг/кг. С целью профилактики анафилактикоидных реакций, отека подскладочного пространства и рвоты вводился дексаметазон 0,4% в дозе 0,15 мг/кг. Для миоплегии вводился рокурония бромид в дозе 0,6 мг/кг. Обезболивание обеспечивалось фентанилом по потребности, в дозе 2 - 5 мкг/кг/час. На этапе поддержания анестезии пациентам выполнялась искусственная вентиляция легких в режиме контроля по объему с опцией AutoFlow со следующими параметрами: дыхательный объем от 6 до 8 мл/кг; положительное давление в конце вдоха 3 Mbar; $FiO_2 = 50\%$. Обеспечивался центральный венозный доступ, установка катетера выполнялась под ультразвуковым контролем. В эпидуральное пространство устанавливали катетер для эпидуральной аналгезии на уровне Th10 - 12 с последующим проведением до Th7 - 9. В эпидуральное пространство вводили 0.25% раствор ропивакаина и 1% раствор промедола в дозе 0,2 мг/кг. После установки центрального венозного и эпидурального катетеров подача севофлурана прекращалась, и поддержание анестезии осуществлялось изофлураном в дозе 1,5-2 Vol.% (0,8 - 1 возрастного МАК) с фракцией кислорода во вдыхаемом воздухе 50%. Поток свежего газа поддерживался на уровне 1 л/мин. С целью аналгезии перед переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии дополнительно в/в вводился промедол в дозе 0,8 мг/кг. Поддержание гемодинамики осуществлялось с использованием допамина в дозе 5 мкг/кг/мин. Основу инфузионной терапии составляли полиионные растворы. Продолжительность анестезии составляет

около 2 часов 30 минут.

Медианный возраст включенных в исследование детей составил 7,0 (6,0; 7,0) лет, минимум – 4 года, максимум – 10 лет. В исследование были включены 27 девочек (42,2%) и 37 мальчиков (57,8%).

Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,503$, 10 (35,7%, 95% ДИ 24 - 47%) девочек в основной группе и 18 (64,3%, 95% ДИ 53 - 76%) мальчиков против 17 (47,2%, 95% ДИ 35 - 59%) девочек и 19 (52,8%, 95% ДИ 41 - 65%) мальчиков в контрольной).

В основную группу вошли 28 детей (43,8%) с диагнозами: атрезия желчных ходов ($n = 1$, 3,6%), атрезия пищевода с трахеопищеводным свищем (ТПС)/без ТПС ($n = 8$, 28,6%), атрезия пищевода, атрезия ануса ($n = 2$, 7,1%), атрезия пищевода, расщелина гортани ($n = 1$, 3,6%), врожденный ТПС ($n = 1$, 3,6%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы ($n = 2$, 7,1%), ожог пищевода ($n = 10$, 35,7%), пептический стеноз пищевода ($n = 3$, 10,7%). В контрольную группу вошло 36 детей (56,3%), соответствующих по возрасту и не имеющих в анамнезе операций.

Основная и контрольная группы сравнимы по возрасту ($p = 0,86$; разность медиан = 0, 95% ДИ (-1,0; 1,0)). Медианный возраст в основной группе составил 6,0 (5,0; 8,0) лет ($n = 28$), в контрольной группе – 7,0 (6,0; 7,0) лет ($n = 36$).

В корреляционный анализ был включен 31 ребенок в возрасте 6,5 (6,0; 8,0) лет, перенесший многократные хирургические вмешательства и диагностические процедуры в условиях общей анестезии (от 5 до 125 вмешательств). Соотношение по полу: 13 девочек (41,9%), 18 мальчиков (58,1%).

Нейропсихологическое тестирование

Пациенты выполняли ряд нейропсихологических тестов. Набор тестов включал прогрессивные матрицы Равена (тест на невербальный интеллект, чувствительный к концентрации внимания), тест на определение механической и ассоциативной памяти, адаптированный для детей от 3 лет вариант шкалы MMSE и корректурные пробы. Тестирование у всех детей выполнялось одним исследователем.

В первой части исследования было три контрольных точки: до оперативного вмешательства, через сутки и через месяц. При оценке показатели анализировали количественно, а также как качественные признаки. Была произведена оценка доли детей, у которых отмечалось снижение когнитивных функций по сравнению с базовым уровнем на 10% и на 20% (отдельно).

Применялся адаптированный для детей цветной вариант прогрессивных матриц Равена, включающий 3 серии по 12 задач (Равен К. и Корт Д., 2002). Все дети, включенные в исследование, решали один вариант заданий, т.к. целью исследования являлось изучение когнитивных функций в динамике или сравнение двух групп, а не определение соответствия развития когнитивных функций

возрасту.

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

Адаптированная для детей от 3 до 14 лет шкала MMSE охватывает 5 областей когнитивных функций, а именно, ориентацию во времени и месте, концентрацию внимания, сенсорное восприятие, память и речь, соединенных в единый набор вопросов (Jain M and Passi GR, 2005; Biester RC, 2013). Нами была выполнена адаптация теста для применения его у русскоязычных детей.

Для оценки внимания использовались корректурные пробы. Определялись производительность (продуктивность), концентрация внимания, точность, устойчивость внимания и общий показатель точности и устойчивости внимания.

Время выполнения пробы составляло 2,5 минуты. Продуктивность внимания - количество просмотренных за определенное время знаков. Устойчивость внимания - количество символов, просмотренных за секунду. Концентрация внимания рассчитывалась по формуле (единица введена, чтобы избежать деления на 0):

$$\text{Концентрация} = \frac{\text{количество просмотренных знаков}}{(\text{количество ошибок} + 1)}$$

Точность вычислялась по следующей формуле:

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

Общий показатель продуктивности и устойчивости внимания рассчитывался по методике Т. Д. Марцинковской (Марцинковская Т. Д., 2014).

$$S = \frac{(0,5N - 2,8n)}{t}$$

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

Статистический анализ

Для статистического анализа были использованы Microsoft Office Excel 2010 и статистический пакет SPSS Statistics 26.0. Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение. Для данных, имеющих распределение, отличное от нормального, приведены медиана и межквартильный размах. Проверка распределения на нормальность осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение

результатов тестов выполнялось с помощью критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением (после сравнения равенства дисперсий с использованием критерия Ливиня) и критерия Мана-Уитни для данных с распределением, отличным от нормального. Для анализа показателей в динамике использовался критерий Фридмана. Качественные данные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера. Также нами был выполнен корреляционный анализ. Т.к. все переменные относятся к пропорциональным шкалам (шкалам отношений), был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона. Доверительный интервал для коэффициента корреляции рассчитан с использованием z-преобразования Фишера. Критический уровень значимости был принят при $p = 0,05$.

В главе 3 «Профилактика когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста» представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 3-7 лет после операций на ЛОР-органах (аденотомий и тонзиллотомий), выполненных в условиях комбинированной сбалансированной анестезии («контрольная группа»). Также в данной главе представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 3 - 7 лет после операций на ЛОР-органах (аденотомий и тонзиллотомий), выполненных в условиях комбинированной сбалансированной анестезии с использованием нейропротекции («основная группа») и приведены данные сравнительного анализа основной и контрольной групп.

Результаты в динамике

Контрольная группа

В контрольной группе результат тестирования матрицами Равена после операции статистически значимо не отличался от результата до операции ($17,90 \pm 5,94$ до и $18,73 \pm 7,97$ после, $p = 0,196$). Результат тестирования матрицами Равена через месяц после операции был статистически значимо лучше, чем до операции ($18,87 \pm 5,01$ до против $25,67 \pm 5,00$ после, $p < 0,001$). Коэффициент ассоциативной памяти до операции был статистически значимо ниже, чем через сутки после операции ($0,51 \pm 0,24$ до против $0,62 \pm 0,27$ после, $p < 0,001$) и чем через месяц после операции ($0,54 \pm 0,22$ до против $0,77 \pm 0,16$ после, $p < 0,001$). Различия устойчивости внимания по результатам корректурных проб до и после наркоза были статистически незначимыми ($2,07 \pm 1,21$ до и $2,39 \pm 1,79$ после, $p = 0,095$). Балл по шкале MMSE до операции статистически значимо не отличается от балла после операции ($28,35 \pm 4,51$ до и $27,73 \pm 6,45$ после, $p = 0,429$).

В контрольной группе по шкале MMSE до наркоза и после статистически значимо не различались внимание ($7,0$ ($4,0$; $7,0$) против $6,5$ ($4,0$; $7,0$), $p = 0,467$) и память ($5,0$ ($4,0$; $7,0$) против $6,0$ ($3,0$; $6,5$), $p = 0,369$).

В контрольной группе коэффициенты механической памяти до наркоза, после наркоза и через месяц после наркоза различались статистически значимо ($p = 0,03$). Коэффициент механической памяти до наркоза и после наркоза ($0,21$ ($0,07$; $0,36$) против $0,36$ ($0,07$; $0,50$); $p = 0,497$), через сутки и через месяц после наркоза ($0,36$ ($0,07$; $0,50$) против $0,44$ ($0,29$; $0,55$); $p = 0,264$) статистически значимо не различались. Коэффициент механической памяти до наркоза был статистически значимо ниже, чем через месяц после наркоза ($p = 0,006$).

В контрольной группе также статистически значимо не различались до оперативного вмешательства и через сутки после него общий показатель продуктивности и устойчивости внимания ($0,86$ ($0,60$; $1,21$) против $0,90$ ($0,67$; $1,24$), $p = 0,527$), продуктивность внимания ($264,00$ ($120,00$; $449,25$) против $304,00$ ($120,00$; $412,00$), $p = 0,353$), концентрация внимания ($60,00$ ($34,79$; $85,00$) против $58,33$ ($33,75$; $120,00$), $p = 0,739$) и точность внимания ($0,88$ ($0,79$; $0,94$) против $0,86$ ($0,73$; $1,00$), $p = 0,869$).

Основная группа

В основной группе результат тестирования матрицами Равена после операции был лучше, чем до операции ($17,35 \pm 1,13$ до против $18,56 \pm 1,04$ после, $p = 0,049$). Результат тестирования матрицами Равена через месяц после операции был лучше, чем до операции ($17,35 \pm 1,126$ до против $27,35 \pm 1,456$ после, $p < 0,001$). Коэффициент ассоциативной памяти до операции был ниже, чем сразу после операции ($0,45 \pm 0,04$ до против $0,60 \pm 0,04$ после, $p < 0,001$). Коэффициент ассоциативной памяти до операции был ниже, чем через месяц после операции ($0,47 \pm 0,06$ до против $0,77 \pm 0,04$ после, $p < 0,001$). В основной группе также устойчивость внимания по результатам корректурных проб после наркоза выше, чем до наркоза ($1,71 \pm 0,16$ до против $1,94 \pm 0,17$ после, $p = 0,007$). Данные различия были статистически значимы.

В основной группе коэффициенты механической памяти до наркоза, после наркоза и через месяц после наркоза статистически значимо различались ($p < 0,001$). По итогам попарного сравнения коэффициент механической памяти до наркоза статистически значимо ниже, чем через месяц после наркоза ($0,07$ (0 ; $0,31$) против $0,5$ ($0,29$; $0,61$); $p < 0,001$), коэффициент механической памяти через сутки после наркоза статистически значимо ниже, чем через месяц после наркоза ($0,21$ ($0,07$; $0,36$) против $0,5$ ($0,29$; $0,61$); $p = 0,002$), а коэффициенты механической памяти до наркоза и через сутки после него статистически значимо не различались ($p = 0,84$).

В основной группе общий показатель продуктивности и устойчивости внимания до наркоза также статистически значимо был ниже, чем после ($0,69$ ($0,40$; $1,21$) против $0,71$ ($0,57$; $1,13$), $p = 0,019$).

В то же время в основной группе общий балл по шкале MMSE до операции

статистически значимо не отличается от балла после операции, хотя и имел тенденцию к увеличению ($26,43 \pm 6,12$ до и $27,12 \pm 5,90$ после, $p = 0,051$).

По шкале MMSE до наркоза и после него статистически значимо не различались показатели внимания ($7,0 (4,0; 7,0)$ против $7,0 (5,0; 7,0)$, $p = 0,405$) и память ($5,0 (3,0; 6,0)$ против $5,0 (3,0; 6,0)$, $p = 0,602$). До операции и через сутки после статистически значимо не различались также продуктивность внимания ($146,00 (120,00; 366,50)$ до операции против $213,00 (120,00; 367,00)$ через сутки после операции, $p = 0,178$), концентрация внимания ($115,67 (60,00; 166,25)$ до операции против $102,00 (54,96; 120,00)$ через сутки после операции, $p = 0,493$) и точность внимания ($0,97 (0,92; 1,00)$ до операции против $0,93 (0,87; 1,00)$ через сутки после операции $p = 0,077$) по данным корректурных проб.

Таким образом, большинство изучаемых нами показателей когнитивной сферы у детей основной группы улучшились через сутки после операции, чего не наблюдалось в контроле. Исключение составили показатели по шкале MMSE, что может быть связано с низкой чувствительностью данной шкалы на выборке нашего исследования, а также отдельные показатели по данным корректурных проб (общий показатель статистически значимо улучшался).

Сравнение результатов после оперативного вмешательства в исследуемых группах

Основная и контрольная группы не различались по механической памяти через сутки ($p = 0,149$) и через месяц после наркоза ($p = 0,583$), по результатам тестирования матрицами Равена через сутки ($18,56 \pm 6,825$ баллов в основной и $18,73 \pm 6,965$ баллов в контрольной группе, $p = 0,913$) и через месяц после наркоза ($27,35 \pm 6,984$ баллов в основной и $25,67 \pm 4,995$ баллов в контрольной группе, $p = 0,393$), по коэффициенту ассоциативной памяти через сутки после операции ($0,60 \pm 0,27$ в основной и $0,62 \pm 0,27$ в контрольной группе, $p = 0,795$) и через месяц после операции ($0,77 \pm 0,18$ в основной и $0,77 \pm 0,16$ в контрольной группе, $p = 0,937$). Через сутки после операции основная и контрольная группы не различались по вниманию по шкале MMSE ($p = 0,364$), памяти по шкале MMSE ($p = 0,390$), общему баллу по шкале MMSE ($27,12 \pm 5,90$ в основной и $27,73 \pm 6,45$ в контрольной группе, $p = 0,653$), общему показателю продуктивности и устойчивости внимания ($p = 0,251$), по устойчивости внимания ($1,94 \pm 1,12$ в основной и $2,39 \pm 1,79$ в контрольной группе, $p = 0,175$).

Результаты тестирования через сутки и через месяц после оперативного вмешательства, описанные в виде качественных переменных, представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 5

Результаты тестирования после перенесенного оперативного вмешательства

| Шкала | Выраженность изменений | Через сутки после операции | | Через месяц после операции | |
|----------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | | Основная группа | Контрольная группа | Основная группа | Контрольная группа |
| Матрицы Равена | Снижение на 10% | 7 (16,3%) | 11 (27,5%) | 0 | 0 |
| | | p = 0,331 | | | |
| | Из них на 20% | 5 (11,6%) | 4 (10%) | 0 | 0 |
| | | p = 0,547 | | | |
| Ассоциативная память | Снижение на 10% | 8 (19,5%) | 5 (12,5%) | 0 | 0 |
| | | p = 0,578 | | | |
| | Из них на 20% | 3 (7,3%) | 3 (7,5%) | 0 | 0 |
| | | p = 0,65 | | | |
| Механическая память | Снижение на 10% | 6 (14,6%) | 6 (15%) | 1 (4,8%) | 0 (0%) |
| | | p = 1,0 | | p = 0,6 | |
| | Из них на 20% | 5 (12,2%) | 6 (15%) | 1 (4,8%) | 0 (0%) |
| | | p = 0,965 | | p = 0,6 | |

Таблица 6

Результаты тестирования через сутки после оперативного вмешательства

| Шкала | Выраженность изменений | Основная группа | Контрольная группа | Уровень значимости |
|--|------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| MMSE (общий балл) | Снижение на 10% | 4 (9,3%) | 8 (20%) | p = 0,284 |
| | Из них на 20% | 0 (0%) | 2 (5%) | p = 0,229 |
| MMSE внимание | Снижение на 10% | 5 (11,6%) | 8 (20%) | p = 0,455 |
| | Из них на 20% | 4 (9,3%) | 3 (7,5%) | p = 0,541 |
| MMSE память | Снижение на 10% | 15 (34,9%) | 18 (45%) | p = 0,474 |
| | Из них на 20% | 9 (29,9%) | 11 (27,5%) | p = 0,658 |
| Продуктивность внимания | Снижение на 10% | 5 (12,2%) | 9 (22,5%) | p = 0,351 |
| | Из них на 20% | 3 (7,3%) | 5 (12,5%) | p = 0,482 |
| Устойчивость внимания | Снижение на 10% | 7 (16,7%) | 13 (32,5%) | p = 0,158 |
| | Из них на 20% | 4 (9,5%) | 7 (17,5%) | p = 0,462 |
| Продуктивность и устойчивость внимания | Снижение на 10% | 11 (26,2%) | 12 (30%) | p = 0,89 |
| | Из них на 20% | 8 (19%) | 10 (25%) | p = 0,701 |

Через сутки и через месяц после оперативного вмешательства ни по одному из параметров не было обнаружено статистически значимых различий.

Комплексный анализ батареи тестов

У некоторых пациентов через сутки после оперативного вмешательства в условиях общей анестезии наблюдалось снижение результатов сразу по нескольким тестам. Снижение внимания на 10% по 6 тестам (разделам тестов)

наблюдалось у 1 ребенка (1,2%), по 5 тестам – у 3 детей (3,6%), по 4 тестам – у 4 детей (4,8%), по 3 тестам – у 9 детей (10,7%), по 2 тестам – у 24 детей (28,6%). Снижение внимания на 20% по 6 тестам (разделам тестов) наблюдалось у 1 ребенка (1,2%), по 5 тестам – у 1 ребенка (1,2%), по 4 тестам – у 2 детей (2,4%), по 3 тестам – у 6 детей (7,1%), по 2 тестам – у 16 детей (19,0%). Снижение памяти на 10% по 2 тестам (разделам тестов) наблюдалось у 6 детей. Снижение памяти на 20% по 2 тестам (разделам тестов) наблюдалось у 5 детей (6,0%).

При сравнении основной и контрольной групп между собой не было выявлено статистически значимых различий ни по частоте снижения внимания на 10% сразу по нескольким тестам ($p = 0,117$), ни по частоте снижения внимания на 20% сразу по нескольким тестам ($p = 0,902$), ни по частоте снижения памяти на 10% сразу по нескольким тестам ($p = 0,776$), частоте снижения памяти на 20% сразу по нескольким тестам ($p = 0,311$), что может быть связано с размерами выборок.

В главе 4 «Влияние многократной анестезии на когнитивные функции у детей» представлены результаты нейропсихологического тестирования у детей 4 - 10 лет после многократных оперативных вмешательств (от 5 до 125), выполненных в условиях общей комбинированной сбалансированной анестезии («основная группа») в сравнении с результатами нейропсихологического тестирования детей, не имевших оперативных вмешательств в анамнезе, сопоставимых по возрасту с основной группой.

Сравнение основной и контрольной групп

Результат решения матриц Равена статистически значимо выше в контрольной группе ($22,5 \pm 4,7$), чем в основной ($19,9 \pm 5,5$) ($p = 0,05$; средняя разность = -2,602; 95% ДИ для средней разности (-5,202; -0,002)). Коэффициент ассоциативной памяти статистически значимо выше в основной группе ($0,7 \pm 0,2$), чем в контрольной ($0,5 \pm 0,2$) ($p = 0,042$; средняя разность = 0,115; 95% ДИ для средней разности (0,005; 0,226)). Продуктивность внимания в основной (396,0 (270,0; 510,0)) и контрольной (365,0 (280,0; 510,0)) группах статистически значимо не различались ($p = 0,58$; разность медиан Ходжеса-Лемана = 0; 95% ДИ для разности медиан (-30,0; 111,0)). Концентрация внимания в основной (127,5 (66,0; 242,5)) и (101,0 (60,0; 191,0)) группах статистически значимо не различались ($p = 0,57$; разность медиан Ходжеса-Лемана = 11,528; 95% ДИ для разности медиан (-27,857; 60,000)). Точность внимания в основной (0,93 (0,82; 0,95)) и контрольной (0,93 (0,85; 0,98)) группах статистически значимо не различались ($p = 0,153$; разность медиан Ходжеса-Лемана = -0,027; 95% ДИ для разности медиан (-0,057; 0,015)). Устойчивость внимания в основной (2,7 (2,0; 3,8)) и контрольной (2,4 (1,9; 3,4)) группах статистически значимо не различались ($p=0,363$; разность медиан Ходжеса-Лемана = 0,267; 95% ДИ для разности медиан

(-0,320; 0,967)). Общий показатель продуктивности и устойчивости внимания в основной (1,2 (0,9; 1,8)) контрольной (1,1 (0,9; 1,5)) группах статистически значимо не различался ($p = 0,523$; разность медиан Ходжеса-Лемана = 0,098; 95% ДИ для разности медиан (-0,186; 0,441)). Коэффициент механической памяти в основной (0,3 (0,2; 0,4)) и контрольной (0,2 (0,1; 0,4)) группах статистически значимо не различался ($p = 0,06$; разность медиан Ходжеса-Лемана = 0,071; 95% ДИ для разности медиан (0,0; 0,214)). Балл по шкале MMSE в основной (29,0 (24,3; 32,8)) и (32,0 (29,6; 33,0)) группах статистически значимо различался ($p = 0,04$; разность медиан Ходжеса-Лемана = -2,0; 95% ДИ для разности медиан (-4,5; 0,0)) и был статистически значимо выше в контрольной группе.

Корреляционный анализ

Статистически значимая корреляция была обнаружена между количеством общих анестезий и продуктивностью внимания (обратная слабая корреляция, рисунок 1), количеством общих анестезий и устойчивостью внимания (обратная слабая корреляция, рисунок 2), количеством общих анестезий и общим показателем продуктивности и устойчивости внимания (обратная слабая корреляция, рисунок 3). Данные анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6
Результаты корреляционного анализа

| Результаты нейropsychологического тестирования | Количество общих анестезий в анамнезе | |
|---|---------------------------------------|--|
| | Коэффициент корреляции Пирсона | Уровень значимости (двухсторонний), p |
| Матрицы Равена, балл | -0,176 (95% ДИ -0,499; 0,190) | 0,352 |
| Продуктивность внимания | -0,375* (95% ДИ -0,648; -0,017) | 0,041 |
| Концентрация внимания | -0,148 (95% ДИ -0,472; 0,212) | 0,434 |
| Точность внимания | 0,007 (95% ДИ -0,337; 0,349) | 0,969 |
| Устойчивость внимания | -0,422* (95% ДИ -0,665; -0,098) | 0,020 |
| Общий показатель продуктивности и устойчивости внимания | -0,412* (95% ДИ -0,655; -0,091) | 0,024 |
| Ассоциативная память, коэффициент | -0,060 (95% ДИ -0,381; 0,274) | 0,753 |
| Механическая память, коэффициент | -0,078 (95% ДИ -0,392; 0,252) | 0,688 |
| MMSE | -0,312 (95% ДИ -0,574; 0,009) | 0,088 |

* $p < 0,05$

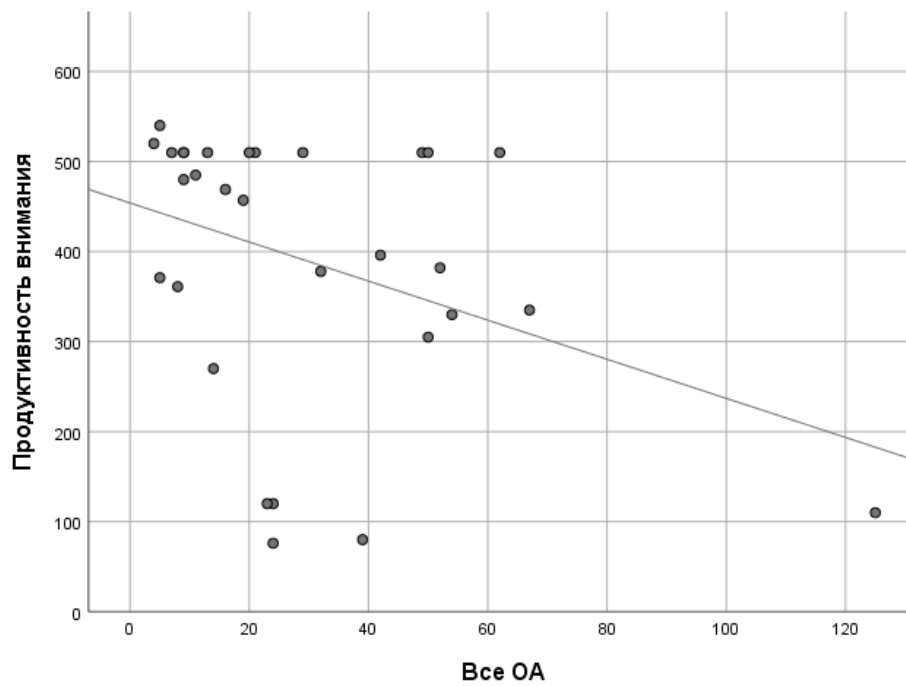


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния для количества общих анестезий в анамнезе и продуктивности внимания.

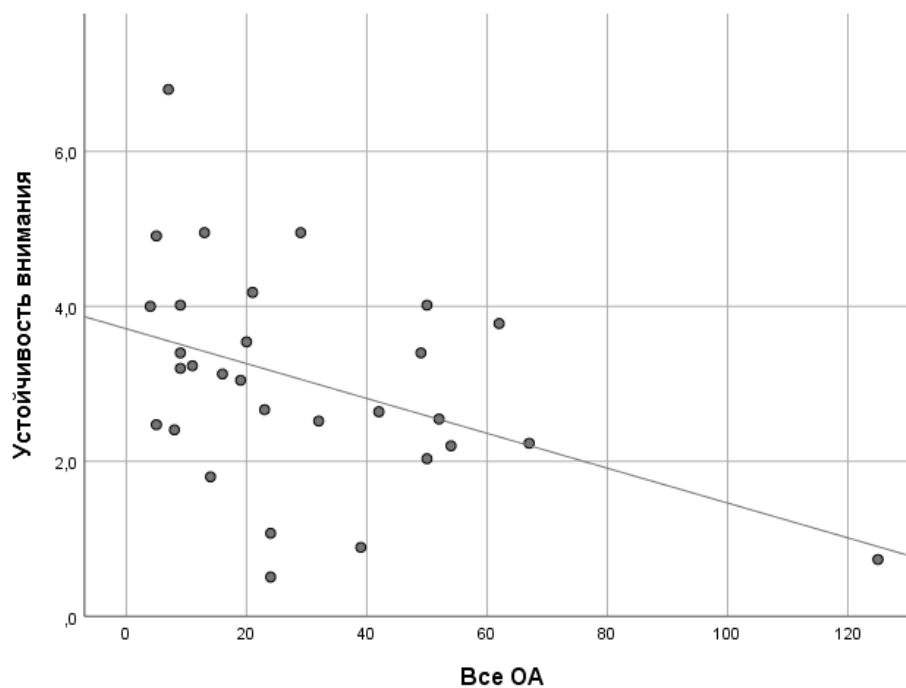


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния для количества общих анестезий в анамнезе и устойчивости внимания.

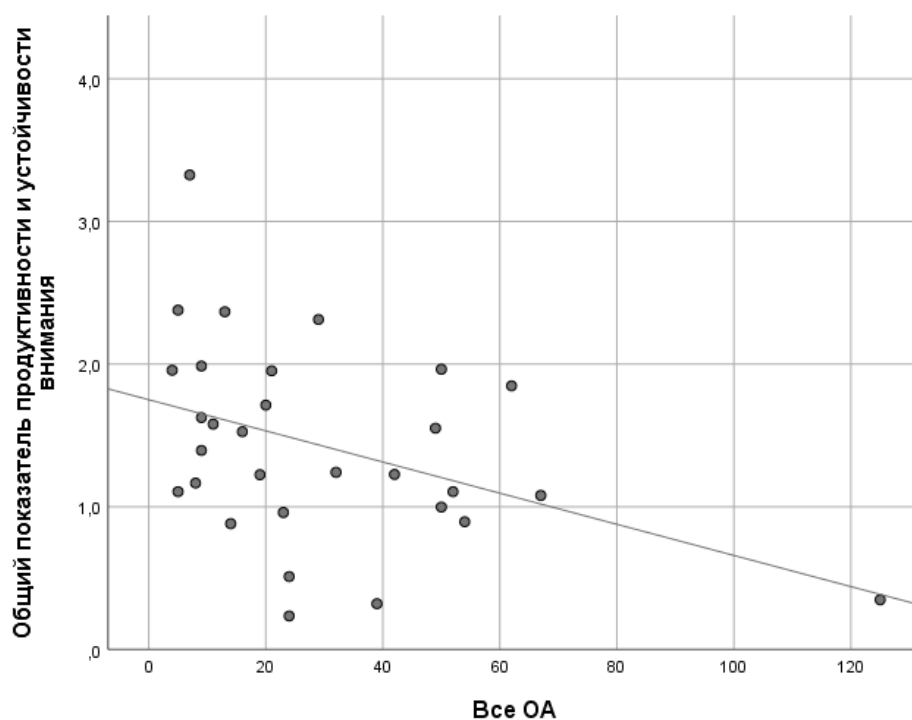


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния для количества общих анестезий в анамнезе и общего показателя продуктивности и устойчивости внимания.

Выводы

1 Матрицы Равена, шкала MMSE, корректурные пробы и тесты на запоминание слов являются объективными инструментами для оценки послеоперационной когнитивной дисфункции у детей в возрасте от 3-х лет.

2 После перенесенного оперативного вмешательства развивается кратковременное нарушение внимания и памяти. Когнитивные нарушения через сутки после оперативного вмешательства в условиях общей сбалансированной анестезии на основе севофлурана встречаются у 1 - 30% детей в зависимости от типа когнитивных функций. Через месяц после хирургического вмешательства сниженные результаты тестирования возвращаются к исходному предоперационному уровню ($p < 0,05$).

3 Многократные оперативные вмешательства в условиях общей анестезии связаны с худшими результатами нейропсихологического тестирования (матрицы Равена – $19,9 \pm 5,5$ против $22,5 \pm 4,7$ в контроле, $p = 0,05$, шкала MMSE – $29,0$ ($24,3; 32,8$) против $32,0$ ($29,6; 33,0$), $p = 0,04$, продуктивность и устойчивость внимания – коэффициент корреляции $-0,412$ ($-0,655; -0,091$), $p = 0,024$).

4 Применение цитофлавина в дозе $0,25$ мг/кг/мин по сукцинату во время анестезии улучшает когнитивные показатели у детей через сутки после операции (матрицы Равена - $18,56 \pm 1,04$ против $17,35 \pm 1,13$ до операции, продуктивность и

устойчивость внимания - 0,71 (0,57; 1,13) против 0,69 (0,40; 1,21) до операции, ассоциативная память – $0,60 \pm 0,04$ против $0,45 \pm 0,04$ до операции, $p < 0,05$).

5 Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов проведения оперативного вмешательства в условиях общей анестезии с применением средств нейропротекции и без них, показал, что результат решения матриц Равена и продуктивность и устойчивость внимания у детей, получавших интраоперационную нейропротекцию с использованием цитофлавина в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату, улучшались через сутки после операции ($p < 0,05$), чего не наблюдалось у детей, не получавших нейропротекции ($p > 0,05$).

Практические рекомендации

1 У пациентов, которым проводилось множественные хирургические вмешательства и анестезии, необходимо контролировать когнитивные показатели, с целью ранней диагностики ПОКД и проводить все возможные мероприятия, направленные на предотвращение развития повреждения высшей нервной деятельности.

2 При высоком риске возникновения когнитивного дефицита в послеоперационном периоде у детей целесообразно проведение интраоперационной нейропротекции с использованием препарата цитофлавин в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату.

3 Комплексная оценка когнитивных функций в динамике у детей в возрасте от 3 до 10 лет возможна с использованием цветных прогрессивных матриц Равена, шкалы MMSE, адаптированной для детей в возрасте от 3 лет, тестов с запоминанием слов (например, теста на механическую и ассоциативную память) и корректурных проб (проб Бурдона).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Золотарева, Л.С. Влияние общей анестезии при аденотомии и тонзиллотомии на когнитивные функции у детей / Л. С. Золотарева, О. Н. Папонов, С. М. Степаненко, Е. В. Силина, А. В. Адлер // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии**. — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 173–182.
2. Золотарева, Л.С. Профилактика когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста / Л. С. Золотарева, О. Н. Папонов, С. М. Степаненко, А. В. Адлер, Е. С. Федулеева, Е. В. Силина // **Вопросы практической педиатрии**. – 2020. – Т. 15. № 4. – С. 92–99. (Scopus)
3. Золотарева, Л.С. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у детей / Л. С. Золотарева, А. А. Запуниди, А. В. Адлер, С. М. Степаненко, О. Н. Папонов // **Вопросы современной педиатрии**. – 2021. – Т. 20. - № 1. – С. 23-30.
4. Золотарева, Л.С. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей после адено- и тонзиллотомии / Л. С. Золотарева, С. М. Степаненко, О. Н. Папонов, А. В. Адлер // В кн.: Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2019). XVIII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. - 2019. - С. 113-114.

Список использованных сокращений

АД – артериальное давление
 ДИ – доверительный интервал
 ИВЛ - искусственная вентиляция легких
 МАК – минимальная альвеолярная концентрация
 ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
 ТПС – трахеопищеводный свищ
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 MMSE - краткая шкала оценки психического статуса, англ. Mini-Mental State Examination