

7. Lee M., Silverman S., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2012; 14 (2): 145-161.

8. Celerier E., Gonzalez J. R., Maldonado R. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 2006; 104 (3): 546-555.

Надійшла 23.02.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сулов

УДК 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.45/47

Н. М. Межирова, А. В. Коваль, В. В. Данилова, А. В. Борисов*

ВПЛИВ АНЕСТЕЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КЕТАМІНУ, ПРОПОФОЛУ ТА СЕВОФЛУРАНУ НА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ ДІТЕЙ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,

* КЗОЗ ОДКЛ № 1, Харків, Україна

УДК 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.45/47

Н. М. Межирова, А. В. Коваль, В. В. Данилова, А. В. Борисов

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЕТАМИНА, ПРОПОФОЛА И СЕВОФЛУРАНА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ДЕТЕЙ

Актуальность. Когнитивное расстройство в раннем послеоперационном периоде является наиболее распространенной формой церебральных осложнений общей анестезии, однако у детей эта тема изучена недостаточно.

Цель работы — изучение и оценка влияния различных вариантов анестезии на когнитивные функции у детей.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 детей 11–17 лет, оперированных по поводу малотравматичных операций с применением для анестезии севофлурана, пропофола и кетамина. Для оценки когнитивных функций проводились психофизиологические тесты до наркоза и через сутки после него.

Результаты. Установлено, что все изучаемые виды анестезии приводят к снижению уровня когнитивных функций через сутки после наркоза с преимущественным нарушением памяти, аналитического мышления.

Выводы. Наименее выраженные нарушения отмечаются при сбалансированной анестезии на основе севофлурана, пропофола, а наиболее выраженные — при кетаминовом наркозе.

Ключевые слова: дети, анестезия, когнитивные функции.

UDC 616-089-053.2-085.211-06:616.89-008.45/47

N. M. Mezhirova, A. V. Koval, V. V. Danilova, A. V. Borisov

INFLUENCE OF ANESTHESIA WITH KETAMINE, PROPOFOL AND SEVOFLURANE ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN

Background. High incidence of postoperative cognitive dysfunction is still unsolved issue of the modern anesthesiology that increase hospital stay and cost of treatment. The most common type of cerebral complication of general anesthesia is a higher nervous activity disorder that developed in the early postoperative period and manifested by memory impairment.

The **aim** was to study the effect of ketamine, sevoflurane and propofol based anesthesia on cognitive function in children aged 11–17 years old that underwent miniinvasive surgery.

Materials and methods. Cognitive functions were assessed before anesthesia and in 24h. Memory, coordination, visual perception, attention, counting, analytical thinking were studied.

Results. The study showed that all types of anesthesia used in children lead to decreasing of cognitive functions: especially memory impairment and less impairment of visual perception, coordination and analytical thinking. Cognitive impairment observed with balanced anesthesia based sevoran in 5.7%, diprofolum in 6.2% of cases and with ketaminum anesthesia in 18%.

Conclusions. The increasing interest in modern anesthesiology to this issue, primarily due to the high incidence of postoperative cognitive dysfunction, the unresolved issue of the possibility of its prevention, longer hospital stay and cost of treatment.

Key words: children, anesthesia, cognitive function.

Негативний вплив загальних анестетиків і наркотичних анагетиків проявляється розладом системної та регіонарної гемодинаміки, зривом авторегуляції мозкового кровотоку, прямою токсичною дією на нервові клітини, порушенням синтезу і вивільнення нейротрансмітерів, що може призводити до виникнення інтра- і постопераційних церебральних ускладнень у пацієнтів будь-якого віку [3; 8; 11; 12]. Найбільш поширена форма церебральних ускладнень загальної анестезії — післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД), тобто когнітивний розлад, що розвивається в ранньому післяопераційному періоді та проявляється у вигляді порушень пам'яті, інших вищих кіркових функцій (мислення, мовлення і тощо). Усе це підтверджене даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження показників у післяопераційному періоді не менше ніж на 10 % від доопераційного рівня, проте у дітей ця тема недостатньо вивчена [8; 13].

Однією з головних причин порушення когнітивних функцій після операції вважають нейротоксичну дію загальних анестетиків [2; 6]. В етіології ПОКД виділяють 3 групи факторів:

— залишкова дія компонентів загальної анестезії та продуктів їх деградації, активних щодо впливу на центральну нервову систему, вплив пролонгованих седативних засобів, неадекватна післяопераційна аналгезія;

— рівень антиноцицептивного захисту мозкових структур під час операції, неспроможність якого призводить до перезбудження і виснаження енергетичного балансу нейронів кори великих півкуль і підкіркових утворень, що забезпечують достатній рівень свідомості;

— шкідлива дія гіпоксії.

Зацікавленість сучасної анестезіології цією проблемою зумовлена, насамперед, високою частотою ПОКД, невирішеністю питання про можливість запобігання їй, збільшенням термінів перебування в стаціонарі та витрат на лікування [8]. За різними даними, поширеність гострої ПОКД у дітей, які не страждали на хронічні або неврологічні захворювання, становить при комбінованій загальній анестезії (КЗА) — нейролептаналгезії, атаралгезії, КЗА на основі тіопенталу-натрію, фентанілу і закисно-кисневої суміші — до 90 %, при тотальній внутрішньовенній анестезії (ТВА) на основі кетаміну — 100 % випадків зі збереженням порушень довгострокової пам'яті аж до 14 діб після операції, при ТВА на основі пропофолу і фентанілу — від 50 до 80 % [1; 5; 7; 15].

Поява останніми роками нового покоління ефективних і відносно безпечних анестетиків не розв'язує проблему вибору анестезіологічного забезпечення з позиції зниження ризику розвитку церебральних ускладнень, особливо у дітей. Досі практично відсутні безперечні дані про частоту розвитку ПОКД у дітей при застосуванні різних видів анестезіологічного забезпечення, не визначена структура когнітивних порушень залежно від операції та анестезії, не існує єдиного алгоритму профілактики та корекції післяопераційного когнітивного дефіциту [9; 11].

Метою роботи є вивчення впливу різних варіантів анестезії на когнітивні функції у дітей.

Завдання дослідження:

1. Вивчення впливу анестезії кетаміном на когнітивні функції у дітей.
2. Дослідження впливу анестезії пропофолом на когнітивні функції у дітей.
3. З'ясування впливу анестезії севофлураном на когнітивні функції у дітей.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучені 50 дітей у віці від 11 до 17 років, що не страждали на хронічні або гострі неврологічні захворювання. Приводом для проведення анестезіологічного забезпечення були малотравматичні операції (пахвинна і пупкова грижі, гострий апендицит, варикоцеле 3 ст.) із середньою тривалістю анестезіологічного забезпечення від 40 до 80 хв. У дослідження увійшли 15 дітей, у яких анестезія проводилася кетаміном (1-ша група), у 18 дітей — з використанням пропофолу (2-га група) і у 17 дітей — з використанням севофлурану (3-тя група). Усі оперативні втручання проводилися в плановому порядку на тлі задовільного стану дитини при нормальних показниках гемодинаміки (ЧСС, АТ, дихання) і ЕКГ. У всіх дітей для анальгезії використовувався фентаніл (1–3 мкг/кг) з попередньою премедикацією сибазоном (0,2–0,4 мг/кг) і атропіном (0,01 мг/кг). Визначення показників гемодинаміки, газообміну, BIS-моніторингу інтраопераційної глибини анестезії свідчило про сприятливий перебіг анестезії, що дозволило нам розглядати зміни когнітивних функцій дитини як наслідок впливу препаратів, обраних для загальної анестезії. Післяопераційний період у всіх хворих перебігав без ускладнень на тлі анальгезії розчином парацетамолу (10 мг/мл), з розрахунку 15 мг/кг парацетамолу на введення, тобто 1,5 мл/кг одноразово, шляхом інфузії препарату в ранньому післяопераційному періоді.

Стан когнітивних функцій оцінювали в два етапи (до операції та через добу після операції) на підставі комплексу психофізіологічних методик, що включають тести:

- мовлення: тест літеральних асоціацій [10];
- пам'яті: тест літеральних асоціацій [10], короткий тест заучування слів або тест на обсяг короткочасної слухової та мовної пам'яті [13];
- зорового сприйняття: тест на впізнавання нечітких зображень [2];
- рахунок і мислення: тест на серійний рахунок (віднімання зі 100 по 7) [10], розв'язання арифметичних задач [10];
- уваги: тест на просту умовну реакцію вибору зі зломом стереотипу [10; 13];
- порівняння (аналітичне мислення): тест на виявлення подібності [14];
- здатність до виконання цілеспрямованих рухових актів (праксіс): малювання годинника [4], тест на просту умовну реакцію вибору зі зломом стереотипу [14].

Статистична обробка проводилася з використанням t-критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка досліджуваних когнітивних функцій у післяопераційному періоді представлена у табл. 1. Показники когнітивних функцій у доопераційному періоді в кожної дитини ми приймаємо за 100 % та оцінюємо їх зниження після операції.

Як видно з табл. 1, після виходу з наркозу у дітей 1-ї групи (з використанням кетаміну) відзначалося загальне зниження показників когнітивних функцій у середньому на 18 %, у дітей 2-ї групи (з використанням пропофолу) зниження становило 6,2 %, а у дітей 3-ї групи (з використанням севофлурану) — 5,75 %. У дітей, яким проводили анестезію кетаміном, спостерігалися найбільш глибокі зміни, які характеризуються порушенням показників короткострокової пам'яті (на 30 %), довгострокової пам'яті (на 29 %), рахування (на 32 %), мовлення (на 22 %),

**Післяопераційний рівень когнітивних функцій
щодо доопераційного, %, P±Sp**

| Когнітивна функція | 1-ша група | 2-га група | 3-тя група |
|-------------------------|------------|------------|------------|
| Мовлення | 78,0±7,3 | 96,0±1,3 | 92,0±2,5 |
| Довгострокова пам'ять | 71,0±9,5 | 97,0±1,0 | 100 |
| Зорове сприйняття | 96,0±1,3 | 100 | 97,0±1,0 |
| Короткострокова пам'ять | 70,0±10,0 | 78,0±7,3 | 75,0±8,3 |
| Праксис | 89,0±3,6 | 100 | 97,0±1,0 |
| Увага | 87,0±4,3 | 93,0±2,3 | 97,0±1,0 |
| Порівняння | 90,0±3,3 | 97,0±1,0 | 100 |
| Рахування | 68,0±10,6 | 88,0±4,3 | 100 |

уваги (на 13 %), праксису (на 11 %) і порівняння (на 10 %). У дітей 2-ї групи (з анестезією дипрофолом) спостерігалось зниження короткострокової пам'яті (на 22 %) і рахування (на 12 %), а у дітей 3-ї групи (з анестезією севофлураном) відзначено тільки зниження короткострокової пам'яті (до 25 %). Слід зазначити, що севофлуран — єдиний препарат, який не чинив негативного впливу на результати тестів, що характеризують довгострокову пам'ять, якість порівняння і рахування. Також слід відмітити, що у всіх трьох групах найменший негативний вплив відзначався на зорове сприйняття і порівняння.

Висновки

1. Усі види анестезіологічного забезпечення, застосованого нами у дітей, яким проведено малотравматичні втручання, сприяють зниженню рівня когнітивних функцій з переважним порушенням пам'яті й аналітичного мислення і меншою мірою — зорового сприйняття та координації.

2. Найменш виражені порушення когнітивних функцій через добу після наркозу відзначаються при збалансованій анестезії на основі севофлурану (5,7 %) або дипрофолу (6,2 %), а найбільш виражені — при кетаміновому наркозі (18 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эпидемиология* послеоперационных когнитивных расстройств / Р. В. Большедворов, В. В. Кичин, С. А. Федоров, В. В. Лихванцев // *Анестезия и реанимация*. – 2009. – № 3. – С. 20–23.
2. *Глозман Ж. М.* Нейропсихологическая диагностика в дошкольном возрасте / Ж. М. Глозман, А. Ю. Потанина, А. Е. Соболева. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2008. – 80 с.
3. *Елькин И. О.* Операционный стресс, общая анестезия и высшие психические функции / И. О. Елькин, В. М. Егоров, С. И. Блохина. – Екатеринбург : Клен, 2007. – 247 с.
4. *Захаров В. В.* Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М. : ГеотарМед, 2003. – 150 с.
5. *Исаев С. В.* Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде / С. В. Исаев, В. В. Лихванцев, В. В. Кичин // IX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, 27–29 сент. 2004 г., Иркутск : труды. – Иркутск, 2004. – С. 113–114.

6. Корсакова Н. К. Клиническая нейропсихология / Н. К. Корсакова, Л. И. Московичюте. – М. : Изд. центр «Академия», 2003. – 144 с.
7. Князев А. В. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : 14.00.13 / А. В. Князев. – М., 2006. – 18 с.
8. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии / А. М. Овезов, М. А. Лобов, М. В. Пантелеева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – № 3. – 2012. – С. 1–4.
9. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста : метод. рекомендации / Л. В. Усенко, Шади Ейд Ризк, А. А. Криштафор [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 3 (19). – С. 99–110.
10. Цветкова Л. С. Методика нейропсихологического обследования детей / Л. С. Цветкова. – М. : МГУ, 1998. – С. 21–26.
11. Шнайдер Н. А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции / Н. А. Шнайдер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008. – № 5/6. – С. 64–67.
12. Creeley C. E. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it / C. E. Creeley, J. W. Olney // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, N 2. – P. 442–448.
13. Krenk L. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction / L. Krenk, L. S. Rasmussen, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2010. – Vol. 54, N 8. – P. 951–956.
14. Lezak M. D. Neuropsychological assessment / M. D. Lezak. – Third edition. – N. Y. ; Oxford : Oxford university press, 1995. – 1021 p.
15. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children / M. Lobov, A. Knyazev, A. Ovezov [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 276.

REFERENCES

1. Bolshedvorov R.V., Kichin V.V., Fyodorov S.A., Likhvantsev V.V. Epidemiology of postoperative cognitive disorders. *Anesteziya i reanimatsiya* 2009; 3: 20-23.
2. Glozman Zh.M., Potanina A.Yu., Soboleva A.E. *Neyropsikhologicheskaya diagnostika v doshkolnom vozraste* [Neuropsychological diagnosis in preschool age]. 2nd ed. Saint-Petersburg, Piter 2008, 80 p.
3. Elkin I.O., Yegorov V.M., Blokhina S.I. *Operatsionnyy stress, obshchaya anesteziya i vysshiye psikhicheskiye funktsii* [Surgical stress, general anesthesia and higher mental functions]. Ekaterinburg, Klen, 2007, 247 p.
4. Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow, GeotarMed 2003, 150 p.
5. Isayev S.V., Likhvantsev V.V., Kichin V.V. [The influence of perioperative factors and choice of anesthesia on the frequency of cognitive disturbance in the postoperative period] *Trudy IX syezda federatsii anesteziologov i reanimatologov* [Proceedings of IX Convention of Federation of anaesthesiologists and reanimatologists 27–29 of September, 2004]. Irkutsk, 2004, p. 113-114.
6. Korsakova N.K., Moskovichyute L.I. *Klinicheskaya neyropsikhologiya* [Clinical neuropsychology]. Moscow, Izdatelskiy tsentr “Akademiya” 2003, 144 p.
7. Knyazev A.V. *Tserebralnyye i metabolicheskiye narusheniya pri operativnykh vmeshatelstvakh pod obshchim obezbolivaniyem u detey* [Cerebral and metabolic disturbances during operations under general anesthesia in children]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 14.00.13. Moscow 2006, 112 p.

8. Ovezov A.M., Lobov M.A., Panteleyeva M.V., Lugovoy A.V., Myatchin P.S., Guskov I.E. Correction of early cognitive disorders in school-age children, operated under conditions of total intravenous anaesthesia. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2012; 3: 1-4.
9. Usenko L.V., Rizk Shadi Eyd, Krishtafor A.A., Kanyuka G.S., Kushch I.P. *Profilaktika i kor-rektsiya posleoperatsionnykh kognitivnykh disfunktsiy u bolnykh pozhilogo vozrasta*. Available at: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46883/>
10. Tsvetkova L.S. *Metodika neyropsikhologicheskogo obsledovaniya detey* [Methodology of neuro-psychological testing in children]. Moscow, MGU. 1998. pp. 21-26.
11. Shnyder N.A. A new approach to the problem of postoperative cognitive dysfunction. *Ostryye i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha* 2008; 5-6: 64-67.
12. Creeley C.E., Olney J.W. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it. *Anesth. Analg.* 2010; 110, 442-448.
13. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand* 2010; 54 (8): 951-956.
14. Lezak M.D. *Neuropsychological assessment*. Third edition. New York, Oxford, Oxford university press, 1995, 1021 p.
15. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. et al. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2010; 36 (Suppl. 2): 276 p.

Надійшла 11.01.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. М. А. Георгіянуц