

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Луговой, М.В. Пантелеева, Е.Д. Надькина, А.М. Овезов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва

Цель исследования. Определение возможности профилактического применения отечественного препарата Цитофлавин для снижения частоты развития когнитивных нарушений после тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила у детей школьного возраста.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, включившее 90 детей школьного возраста (ASA I–II). Дети, оперированные в условиях тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила, были рандомизированы на две группы: в 1-й группе ($n = 30$) проводили интраоперационную церебропротекцию Цитофлавином 0,25 мг/кг/мин по сукцинату, во 2-й группе ($n = 30$) церебропротекцию не проводили. Для Z-оценки когнитивного потенциала было выполнено нейропсихологическое тестирование детей того же возраста, не подвергавшихся анестезиологическому пособию — 3-я группа ($n = 30$).

Результаты исследования. Не получено достоверных отличий гемодинамических и нейрофизиологических параметров в группах при использовании тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола и фентанила. Анализ этих параметров показал безопасность применения исследуемого препарата. В 1-й группе послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) была выявлена в 1-е сут у 6,67 % детей, а на 7-е сут послеоперационного периода — у 3,33 %. Во 2-й группе в 1-е сут послеоперационного периода ПОКД была верифицирована у 13,79 % пациентов, на 7-е сут — у 27,59 %.

Заключение. Полученные данные показали эффективность и безопасность отечественного препарата цитофлавин как профилактического средства ПОКД у детей школьного возраста при ТВА на основе пропофола и фентанила.

- **Ключевые слова:** послеоперационная когнитивная дисфункция, тотальная внутривенная анестезия, пропофол, Цитофлавин, дети школьного возраста

Для корреспонденции: Луговой Александр Валерьевич — научный сотрудник отделения анестезиологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; e-mail: alelugovoj@yandex.ru

Для цитирования: Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надькина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:57–64.

INTRAOPERATIVE PREVENTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA IN SCHOOL-AGE CHILDREN: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

A.V. Lugovoy, M.V. Panteleeva, E.D. Nadkina, A.M. Ovezov

Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

Objective. To determine the possibility of prophylactic use of the domestic drug Cytoflavin to reduce the incidence of cognitive impairment after total intravenous anesthesia based on propofol and fentanyl in school-age children.

Material and methods. A prospective randomized clinical trial involving 90 school-age children (ASA I–II) was conducted. Children operated under total intravenous anesthesia on the basis of propofol and fentanyl were randomized into two groups: intraoperative cerebroprotection with cytoflavine 0.25 mg/kg per minute by succinate was performed in group 1 ($n = 30$), and no cerebroprotection was performed in group 2 ($n = 30$). For the Z-assessment of cognitive potential, neuropsychological testing of children of the same age who were not subjected to anesthesia was performed (group 3, $n = 30$).

Research results. There were no significant differences in hemodynamic and neurophysiological parameters in the groups using total intravenous anesthesia based on propofol and fentanyl. Analysis of these parameters showed the safety of the study drug. In the 1 group postoperative cognitive dysfunction (POCD) was detected on the first day of 6.67 % of children, and on the 7th day of postoperative period — at 3.33 %. In group 2, on the first day of the postoperative period, POCD was verified in 13.79 % of patients, on the 7th day — in 27.59 %.

Conclusion. The obtained data showed the effectiveness and safety of the domestic drug cytoflavin as a prophylactic agent of POCD in school-age children with total intravenous anesthesia based on propofol and fentanyl.

- **Keywords:** postoperative cognitive dysfunction, total intravenous anesthesia, propofol, cytoflavine, school-age children

For correspondence: Alexandr V. Lugovoy — research fellow of Department of anesthesiology of Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; e-mail: alelugovoj@yandex.ru

For citation: Lugovoy A.V., Panteleeva M.V., Nadkina E.D., Ovezov A.M. Intraoperative prevention of cognitive impairment in total intravenous anesthesia in school-age children: randomized clinical trial. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;4:57–64.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64



Несмотря на то, что использование общих анестетиков у пациентов детского возраста направлено на уменьшение негативных стрессовых реакций организма, связанных с проведением оперативных вмешательств и диагностических процедур, в последние годы накапливается все больше сведений о развитии осложнений со стороны центральной нервной системы после проведения общей анестезии.

По данным ряда авторов [1–6], наиболее подвержен неблагоприятным воздействиям анестетиков развивающийся головной мозг, в котором активируются процессы апоптоза и нейродегенерации, приводящие впоследствии к нарушению когнитивных функций и поведенческим расстройствам. Учитывая большой объем оперативных вмешательств с использованием общей анестезии в детской популяции, актуальность изучения этиопатогенеза послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у детей при применении разных видов анестезиологического обеспечения, наряду с разработкой способов ее профилактики и лечения, не вызывает сомнений.

ПОКД, согласно определению L. Rasmussen [7], соответствуют когнитивные расстройства, развивающиеся в ранний послеоперационный период и сохраняющиеся в поздний, клинически проявляющиеся в виде нарушений памяти и других высших корковых функций, подтвержденные данными нейропсихологического тестирования в виде снижения показателей тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 1,96 SD (стандартное отклонение) от дооперационного уровня.

ПОКД развивается при любом виде анестезии, даже при применении анестетиков с доказанным нейропротективным действием, различаясь лишь длительностью проявления [1–4, 8, 9]. В частности, результаты исследований [9–11] показали наличие дозозависимого нейротоксического эффекта у пропофола, клинически проявляющегося в виде послеоперационных нарушений когнитивного потенциала у 40–50 % детей школьного возраста. В то же время пропофол — это один из наиболее популярных внутривенных анестетиков, используемых при анестезиологическом обеспечении при операциях малой и средней травматичности. А ведь именно у детей данной возрастной группы особенно важно сохранение познавательных способностей для успешного выполнения их основной социальной деятельности — обучения. Повреждение психики на период любой длительности, даже на одни сутки,

потенциально опасно, т. к. может привести к отставанию в обучении, личностном и социальном развитии ребенка [5, 6, 12–14]. Поэтому на сегодняшний день особенно актуальна не только проблема выбора того или иного метода общей анестезии у детей, но и разработка методики интраоперационной медикаментозной профилактики.

Исследования, посвященные интраоперационной фармакологической профилактике нарушений когнитивного потенциала у детей школьного возраста при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила (ТВА), в доступной литературе практически отсутствуют, что и определило направление настоящей работы.

Цель исследования. Определение возможности профилактического применения отечественного препарата Цитофлавин для снижения частоты развития когнитивных нарушений после тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила у детей школьного возраста.

Материалы и методы. После одобрения локального этического комитета (председатель — проф. Исаков В.А.) проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, включившее 90 детей школьного возраста, находившихся на лечении в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в 2014–2016 гг. Из них 60 детей (7–16 лет) с хирургической патологией, оперированные в условиях ТВА на основе пропофола, были рандомизированы на 2 группы за сутки до операции по сгенерированному компьютером плану (seed 29158 от 28.04.14, <http://www.randomization.com>); 3-ю группу ($n = 30$) составили дети того же возраста, не подвергавшиеся оперативному лечению.

В 1-ю группу вошли 30 детей, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) через ларингеальную маску либо эндотрахеальную трубку, которые получали в качестве интраоперационной церебропротекции отечественный препарат Цитофлавин (янтарная кислота, рибоксин, витамин PP, рибофлавина мононуклеотид) внутривенно в дозе 0,25 мг/кг/мин по сукцинату (шприцевой насос В. Braun) с момента начала операции до ее окончания.

Во 2-ю группу включили 30 детей, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила с ИВЛ че-

рез ларингеальную маску либо эндотрахеальную трубку, которые не получали интраоперационную церебропротекцию.

В 3-ю группу (группа контроля, для Z-оценки) было проспективно набрано 30 детей, соответствующих по полу и возрасту оперируемым, но не подвергавшихся оперативному вмешательству, находившихся на лечении в педиатрическом отделении. Нейропсихологическое тестирование у пациентов этой группы проводилось в те же временные промежутки, что и у пациентов 1-й и 2-й групп.

Критерии включения: возраст 7–16 лет; наличие показаний к плановому оперативному вмешательству средней травматичности (например, паховая либо пупочная грыжа, хронический холецистит, крипторхизм, варикоцеле); продолжительность операции не более 60 мин; отсутствие тяжелой сопутствующей соматической и (или) неврологической патологии; наличие информированного согласия.

Критерии не включения: возраст младше 7 и старше 16 лет; отсутствие информированного согласия; непереносимость какого-либо из примененных в исследовании препаратов; плановое оперативное вмешательство высокой травматичности; экстренное оперативное вмешательство; наличие тяжелой сопутствующей соматической и (или) неврологической патологии; общая анестезия в анамнезе.

Критерии исключения: превышение продолжительности операции более 60 мин; отказ от дальнейшего участия в исследовании. Из статистического анализа в связи с длительностью оперативного вмешательства позднее был исключен 1 пациент 2-й группы (в связи с увеличением длительности операции более 60 мин).

Использовали следующие методы исследования:

- общеклиническую оценку соматического статуса в периоперационном периоде;
- Гарвардский стандарт мониторинга (неинвазивное измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрия, термометрия) с регистрацией электронной наркозной карты;
- математический анализ ритма сердца методом вариационной пульсометрии, (пульсоксиметр «ЭЛОКС-01М», РФ);
- регистрацию электродермальной активности (кожно-гальванического рефлекса) (монитор «Настя», «Нейроком», РФ);
- неинвазивное измерение показателей центральной гемодинамики методом постоянно-волновой ультразвуковой доплеровской технологии (аппарат USCOM, Австралия);
- интраоперационный мониторинг глубины угнетения сознания методом регистрации биспектрального индекса (BIS) энцефалограммы (монитор BIS Vista, Aspect Medical Systems, США). Согласно протоколу исследования у всех пациентов интраоперационно поддерживали одинаковый уровень угнетения сознания на значениях BIS = 40–60 н. е.;
- оценку периода ранней посленаркозной реабилитации: времени до экстубации трахеи либо удаления ларингеальной маски, восстановления сознания и до-

стижения 10 баллов по шкале Алдрета (полное восстановление физического и психического статуса);

- нейропсихологические тесты оценки памяти и внимания в периоперационном периоде: шкалу Коннора (для родителей), тест «10 слов», пробу Бурдона, шкалу тревожности Спилбергера. Нейропсихологическое тестирование проводилось в предоперационный период (за сутки до операции), в 1-е сут после операции и перед выпиской из стационара (на 7-е сут после операции).

Для объективной оценки частоты ПОКД у оперированных детей был использован метод стандартизации (Z-оценка), представляющий собой разность между средней оценкой тестирования группы контроля и индивидуальной оценкой тестирования пациентов основной группы, деленную на величину стандартного отклонения контрольной группы. Критерием верификации ПОКД у пациента считали наличие минимум двух показателей Z-оценки нейропсихологических тестов, отклоняющихся на $(-)1,96$ SD и более.

Статистическую обработку (описательная, непараметрическая и вариационная статистика, критерий Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса, ANOVA, χ^2) полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения определяли тестами Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75).

Результаты и обсуждение. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела, физическому статусу по классификации ASA (Американское общество анестезиологов) (табл. 1). Достоверно более низкий рост у пациентов группы контроля не имел значения для результатов исследования, т. к. ее составили неоперированные дети.

Клиническое течение тотальной внутривенной анестезии характеризовалось малой вариабельностью мониторируемых параметров гемодинамики и гомеостаза на этапах операции, что указывало на эффективность и адекватность анестезиологической защиты у всех обследованных. Обе группы оперированных пациентов были сопоставимы (табл. 2) по потребности в анестетике, наркотическом анальгетике и миорелаксантах ($p > 0,1$ в 1-й и 2-й группах), продолжительности периода постнаркозной реабилитации.

Необходимости в продленной ИВЛ не наблюдали ни в одном случае, ларингеальную маску или эндотрахеальную трубку удаляли через 6–12 мин после окончания операции. Через 10–20 мин, после достижения 10 баллов по шкале пробуждения Алдрета, пациентов переводили в палату.

Следовательно, интраоперационное применение отечественного препарата Цитофлавин у детей школьного возраста не повышало потребность в препаратах для анестезии и не влияло на скорость пробуждения пациентов.

В обеих группах общая анестезия характеризовалась изменениями исследуемых параметров, значения некоторых из них представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 1

Общая характеристика групп

Характеристика группы		1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 29)	Контроль (n = 30)	p*
Возраст, годы	Me (Q25–Q75)	13 (10–14)	13 (10–15)	12 (9–14)	0,365
Вес, кг	Me (Q25–Q75)	48,5 (34–60)	45 (35–63)	46 (30–62)	0,829
Рост, см	Me (Q25–Q75)	158 (143–170)	160 (142–170)	144,5 (135–161)	0,032
Пол	муж (%)	26 (86,67)	25 (86,21)	24 (80)	0,938
	жен (%)	4 (13,33)	5 (13,79)	6 (20)	
ASA**	II (%)	23 (76,67)	18 (62,07)	21 (70)	0,459
	III (%)	7 (23,33)	11 (37,93)	9 (30)	

* Критерий Краскела—Уоллиса, ANOVA.

**Классификация физического состояния пациента Американской ассоциации анестезиологов (ASA).

Таблица 2

Характеристика операции и анестезиологического обеспечения

Характеристика группы	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 29)	p*
Продолжительность операции, мин	Me (Q25–Q75) 33,50 (24–49)	30 (25–38)	0,462
Продолжительность анестезии, мин	Me (Q25–Q75) 60 (43–66)	55 (43–60)	0,343
Время до восстановления сознания, мин	Me (Q25–Q75) 9,77 (7,87–16,55)	11,2 (8,58–13,88)	0,844
Время до извлечения ларингеальной маски или экстубации, мин	Me (Q25–Q75) 8,78 (7,23–12,30)	8,03 (6,35–12,58)	0,791
Время до достижения 10 баллов по шкале Алдрета, мин	Me (Q25–Q75) 12,98 (10,50–18,57)	14,2 (10,80–15,68)	0,844
Интраоперационный расход пропофола, мг/кг/ч	Me (Q25–Q75) 12,79 (11,03–14,96)	13,85 (11,54–15,79)	0,371
Интраоперационный расход фентанила, мкг/кг х ч	Me (Q25–Q75) 3,85 (2,93–5,13)	3,46 (2,98–4,51)	0,310
Интраоперационный расход рокурония бромида, мг/кг х ч	Me (Q25–Q75) 0,78 (0,57–0,96)	0,82 (0,70–1,08)	0,138
Интраоперационный объем инфузии, мл/кг х ч	Me (Q25–Q75) 13,50 (9,50–15,90)	11,45 (9,60–14,53)	0,273

* U Test.

Анализ течения интраоперационного периода показал, что у пациентов 1-й группы (см. табл. 3) к началу операции среднее АД снизилось в среднем на 16 % от исходного, что характерно для индукции пропофолом, к основному этапу операции показатели восстановились к исходным значениям.

ЧСС незначительно снизилась после индукции анестезии на 3,5 %, что обусловлено некоторой исходной стрессовой реакцией пациентов на подачу в операционную. Индекс ударного объема (SVI) и сердечный индекс (CI) уменьшились на 15 % к началу операции, также восстановившись к основному этапу операции. Описанные изменения АД, ЧСС и CI объясняются фармакологическим действием пропофола на организм человека и описаны в его инструкции по применению.

Изменения индекса перфузии (ИП) на этапах операции отчетливо показывали действие общей анестезии, при этом значения были в пределах допустимого. Критического снижения либо повышения не отмечалось. ИП увеличился при начале анестезии в 2–2,5 раза и вернулся к дооперационному уровню при прекращении введения пропофола.

Уровень значений биспектрального индекса (BIS) во время анестезии поддерживался в среднем на уровне

не 45–50 н. е., что характеризует адекватное угнетение сознания, необходимое для качественной анестезии. Среднее значение BIS интраоперационно в данной группе — 47,6.

При оценке математического анализа ритма сердца (МАРС) выявлено следующее:

- 1) динамика индекса Баевского (ИБ) показывала умеренную активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы во время общей анестезии. Увеличение ИБ до 270–350 у. е. во время оперативной активности показывало нормальный ответ вегетативной нервной системы, при этом данные значения соответствовали хорошей анестезиологической защите пациентов. Нормальные значения ИБ у пациентов в состоянии покоя колеблются в пределах 80–150 у. е;
- 2) увеличение соотношения LF/HF в 2 раза на этапах операции также свидетельствовало о превалирующем влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы. По окончании операции данное соотношение вернулось к значениям, соответствующим вегетативному равновесию.

При оценке показателя электродермальной активности (ЭДА) отмечено повышение в 2 раза от исходного

Таблица 3

Интраоперационная динамика некоторых мониторируемых показателей в 1-й группе

Показатель	Поступление в операционную				До разреза				Начало операции				Основной этап			
	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*
АД среднее, мм рт. ст.	76,5	71,0	85,0	0,06	68,0	62,0	81,0	0,06	61,5	58,0	67,0	<0,05	77,5	67,0	91,0	0,44
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	85,0	70,0	97,0	0,20	89,0	77,0	102,0	0,20	83,5	70,0	89,0	0,56	83,0	75,0	93,0	0,96
Ударный индекс, мл/м ²	42,0	34,0	49,0	0,17	38,0	34,0	44,0	0,17	36,0	32,0	41,0	<0,05	38,0	36,0	42,0	0,16
Общее периферическое сопротивление сосудов, ДИН x с x см ⁻⁵	2074,5	1505,0	2429,0	0,12	1781,0	1443,0	2046,0	0,12	2046,0	1694,0	2477,0	0,69	2114,0	1613,0	2322,0	0,95
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,4	2,8	4,2	0,73	3,4	3,1	3,9	0,73	2,9	2,5	3,3	<0,05	3,3	2,9	3,6	0,74
Индекс перфузии, н. е.	0,8	0,5	1,8	<0,05	3,6	2,5	7,1	<0,05	3,1	1,7	4,2	<0,05	2,8	1,1	4,5	<0,05
BIS, н. е.	96,0	95,0	97,0	<0,05	45,5	42,0	56,0	<0,05	45,0	41,0	55,0	<0,05	44,5	41,0	47,0	<0,05
Индекс электродермальной активности, мин ⁻¹	5,0	3,0	14,0	<0,05	20,0	13,0	25,5	<0,05	14,0	8,0	18,0	0,19	4,0	1,0	6,0	0,30
Индекс напряжения по Р.М. Баевскому, н. е.	60,0	20,0	111,0	<0,05	237,0	138,0	562,0	<0,05	149,5	79,0	231,0	<0,05	188,5	98,0	452,0	<0,05
LF/HF, н. е.	1,9	1,3	3,7	<0,05	3,1	1,1	5,6	<0,05	8,7	2,1	15,5	<0,05	3,4	0,8	7,2	0,06
	Конец операции				Восстановление сознания				Экстубация				10 баллов по Алдрету			
Показатель	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*
АД среднее, мм рт. ст.	71,0	66,0	82,0	0,11	75,5	70,0	79,0	0,48	75,5	71,0	88,0	0,63	74,0	68,0	79,0	0,11
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	84,0	70,0	89,0	0,48	85,5	80,0	93,0	0,58	84,5	76,0	93,0	0,88	89,5	81,0	99,0	0,16
Ударный индекс, мл/м ²	39,0	35,0	47,0	0,41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Общее периферическое сопротивление сосудов, ДИН x с x см ⁻⁵	2100,0	1541,0	2455,0	0,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,4	2,9	4,2	0,59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Индекс перфузии, н. е.	2,2	0,6	4,6	<0,05	0,7	0,4	1,3	0,32	0,7	0,4	1,9	0,99	0,8	0,4	2,4	0,98
BIS, н. е.	49,0	43,0	55,0	<0,05	74,5	72,0	78,0	<0,05	72,0	68,0	78,0	<0,05	84,0	80,0	88,0	<0,05
Индекс электродермальной активности, мин ⁻¹	3,0	0,0	8,0	0,08	12,0	6,0	18,0	0,26	8,0	3,0	13,0	0,96	14,5	7,5	18,0	0,10
Индекс напряжения по Р.М. Баевскому, н. е.	270,0	107,5	352,5	<0,05	52,0	27,0	77,0	0,78	39,0	24,0	80,0	0,45	64,0	28,0	117,0	0,97
LF/HF, н. е.	2,3	1,0	4,4	0,32	1,5	1,1	3,5	0,88	1,8	1,2	2,7	0,46	1,4	0,9	2,1	0,03

* Wilcoxon Matched Pairs Test

Таблица 4

Интраоперационная динамика некоторых мониторируемых показателей в 2-й группе

Показатель	Поступление в операционную				До разреза				Начало операции				Основной этап			
	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*
АД среднее, мм рт. ст.	80,0	78,0	85,0		70,0	64,0	80,0	< 0,05	62,0	59,0	66,0	< 0,05	79,0	69,0	86,0	0,59
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	90,0	75,0	103,0		88,0	78,0	102,0	0,91	79,0	68,0	89,0	< 0,05	79,0	72,0	90,0	< 0,05
Ударный индекс, мл/м ²	42,0	35,0	49,0		43,0	37,0	50,0	0,27	36,5	30,5	39,0	< 0,05	38,0	34,0	45,0	0,15
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин × с × см ⁻⁵	2115,0	1823,0	2553,0		1788,0	1502,0	2278,0	< 0,05	1925,5	1731,0	2241,0	0,41	2010,0	1739,5	2598,5	0,87
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,4	2,8	3,7		3,6	3,1	4,3	0,20	2,9	2,6	3,4	< 0,05	3,3	2,8	3,6	0,15
Индекс перфузии, н. е.	0,8	0,6	1,2		3,9	2,4	5,1	< 0,05	2,4	1,6	3,9	< 0,05	3,3	1,5	5,3	< 0,05
BIS, н. е.	96,0	94,0	97,0		46,0	44,0	58,0	< 0,05	45,0	42,0	52,0	< 0,05	43,0	41,0	51,0	< 0,05
Индекс электродермальной активности, мин ⁻¹	4,0	3,0	6,0		13,0	10,0	20,0	< 0,05	2,0	1,0	14,0	0,64	1,0	0,0	12,0	0,92
Индекс напряжения по Р.М. Баевскому, н. е.	44,0	10,5	101,0		339,5	145,0	501,0	< 0,05	160,0	90,0	259,0	< 0,05	302,0	92,0	436,0	< 0,05
LF/HF, н. е.	1,7	1,3	3,0		3,4	1,3	9,2	0,06	3,5	1,6	10,4	< 0,05	3,2	1,6	7,2	0,10
Показатель	Конец операции				Восстановление сознания				Экстубация				10 баллов по Алдрету			
	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*	Me	Q25	Q75	p*
АД среднее, мм рт. ст.	76,0	72,0	82,0	0,22	76,0	70,0	85,0	0,28	78,0	74,0	84,0	0,49	80,0	69,0	88,0	0,78
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	78,0	71,0	95,0	0,06	91,0	83,0	99,0	0,66	86,0	80,0	96,0	0,25	91,0	75,0	98,0	0,66
Ударный индекс, мл/м ²	42,0	37,5	47,0	0,62	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин × с × см ⁻⁵	1974,0	1595,0	2304,0	0,22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,6	2,9	4,1	0,70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Индекс перфузии, н. е.	1,9	1,0	4,4	< 0,05	0,7	0,6	1,1	0,61	0,8	0,6	1,3	0,87	0,7	0,6	1,4	0,63
BIS, н. е.	51,0	44,0	58,0	< 0,05	75,0	72,0	78,0	< 0,05	73,0	67,0	76,0	< 0,05	81,0	78,0	84,0	< 0,05
Индекс электродермальной активности, мин ⁻¹	1,0	0,0	12,0	0,51	8,0	5,0	15,0	< 0,05	12,0	2,0	13,0	0,10	10,0	4,0	20,0	< 0,05
Индекс напряжения по Р.М. Баевскому, н. е.	206,0	86,0	267,0	< 0,05	43,0	26,0	77,0	0,72	45,0	31,0	65,0	0,96	49,0	28,0	100,0	0,80
LF/HF, н. е.	5,6	3,4	7,8	< 0,05	2,1	1,5	7,6	0,09	2,4	1,3	5,3	0,08	1,9	1,3	2,9	0,86

* Wilcoxon Matched Pairs Test

уровня на начальных этапах анестезии и операции, что, возможно, обусловлено ответом пациентов на интубацию и начало оперативного вмешательства. Показатель ЭДА после стабилизации анестезии и начала операции вернулся к дооперационным значениям, несколько повысившись на этапе пробуждения и экстубации, что показывает психоэмоциональный ответ организма на прекращение действия общей анестезии.

Во второй группе (см. табл. 4) систолическое АД к началу операции снизилось на 20 % от исходного уровня, вернувшись к дооперационным цифрам к основному этапу операции. Среднее АД снизилось на 22 % к началу операции, также восстановившись к основному этапу. Динамика изменения ЧСС во 2-й группе: умеренная тахикардия в момент поступления (в среднем 90 уд./мин), снижение на 9 % к началу операции, восстановление до исходных значений к этапам постнаркозной реабилитации.

Уменьшение индекса ударного объема (SVI) и сердечного индекса (CI) на 13–14 % произошло к началу оперативного вмешательства, их значения вернулись к дооперационному уровню к основному этапу операции. Индекс перфузии во 2-й группе увеличился в 1,5–2 раза на этапах анестезии, снизившись до начальных значений в период пробуждения и перевода в палату.

Уровень BIS поддерживали на значениях 40–60 н. е., средний показатель во время общей анестезии в этой группе — 48,2 н. е.

Оценка вегетативного статуса во 2-й группе показала:

- 1) ИБ увеличился в 1,5–3 раза от исходных значений, что можно охарактеризовать как превалирующее действие симпатического отдела вегетативной нервной системы во время общей анестезии;
- 2) отношение LF/HF повысилось в 2–3 раза на этапах после индукции анестезии, причем абсолютные значения этого показателя не выходили за пределы нормы, что свидетельствует об адекватной анестезиологической защите.

При сравнении гемодинамических показателей, данных нейрофизиологического мониторинга в двух группах не получено достоверных отличий, исходя из этого можно сделать вывод о том, что применение препарата Цитофлавин у детей школьного возраста при ТВА не влияет на гемодинамику, не изменяет течения анестезии, не оказывает влияния на вегетативный гомеостаз.

Сравнение периода постнаркозной реабилитации в двух группах не выявило достоверных отличий по времени восстановления сознания, экстубации трахеи либо извлечения ларингеальной маски, достижения 10 баллов по шкале Алдрета, что говорит об отсутствии пробуждающего эффекта при использовании исследуемого препарата.

Результаты нейропсихологического тестирования у обследованных подробно описаны нами ранее, в специализированном издании [15]. Они показали, что частота верифицированной ПОКД у оперированных детей, по данным Z-оценки, составила, в 1-е сут послеоперационного периода во 2-й группе 13,79 %, а на 7-е сут — 27,59 %. В 1-й группе ПОКД в 1-е сут зафиксирована у 6,67 % пациентов, а на 7-е сут — у 3,33 % (рис. 1).

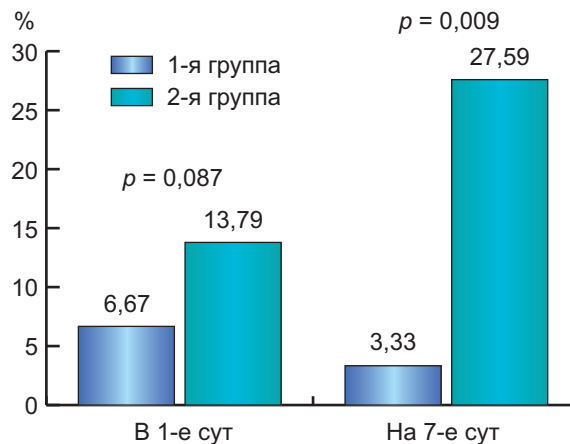


РИС. 1. Частота послеоперационной когнитивной дисфункции, верифицированной по Z-оценке у оперированных пациентов

Следовательно, профилактическое применение Цитофлавина при ТВА на основе пропофола и фентанила повышает качество анестезиологического обеспечения детей школьного возраста путем достоверного снижения частоты ПОКД с 27,6 до 3,3 %.

Исходя из полученных данных, профилактическое применение метаболитропного отечественного препарата Цитофлавин безопасно и может быть рекомендовано для устранения пагубных влияний ТВА на основе пропофола при анестезиологическом пособии у детей школьного возраста. Это, вероятнее всего, обусловлено действием активных компонентов препарата, которые являются метаболитами, улучшающими тканевое дыхание и повышающими энергообеспеченность клеток, оказывают антигипоксическое действие, минимизируют количество образующихся свободных радикалов, обладают антиоксидантным действием. Следует отметить, что применение Цитофлавина у детей для профилактики ПОКД было использовано впервые, о чем свидетельствует отсутствие сведений в научной литературе о подобных исследованиях.

Заключение. Таким образом, результаты настоящего исследования убедительно демонстрируют, что использование у детей школьного возраста в качестве средства интраоперационной профилактики когнитивных нарушений при ТВА комбинированного отечественного препарата Цитофлавин в дозировке 0,25 мг/кг/мин по сукцинату не изменяет клинического течения ТВА и не повышает потребности в препаратах для анестезии, достоверно снижает проявления ПОКД в среднем в 8 раз, а значит, является эффективным средством интраоперационной профилактики послеоперационных церебральных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Луговой А.В. — набор и обработка материала, написание статьи; Пантелеева М.В., Надькина Е.Д. — набор и обработка материала; Овезов А.М. — научное руководство, редактирование статьи.

ORCID авторов

Луговой А.В. — 0000-0003-3715-8699

Пантелеева М.В. — 0000-0002-4099-8202

Надькина Е.Д. — 0000-0002-2360-1699

Овезов А.М. — 0000-0001-7629-6280

Литература/References

1. *Disma N., Hansen T.G.* Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82: 791–796.
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: 1143–1145. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42.
3. *Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В. и др.* Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2015; 2(7): 61–65. [Ovezov A.M., Knyazev A.V., Pantelieva M.V., et al. Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. *Nevrologiya. Neiropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2015; 2(7): 61–65. (In Russ)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-61-66.
4. *Jevtovic-Todorovic V.* General Anesthetics and Neurotoxicity. How Much Do We Know? *Anesthesiol. Clin.* 2016; 34(3): 439–451. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.04.001.
5. *Vutskitsa L., Davidson A.* Update on developmental anesthesia neurotoxicity. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2017; 30: 337–342. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000461.
6. *Montana M., Evers A.S.* Anesthetic Neurotoxicity: New Findings and Future Directions. *J. Pediatr.* 2017; 181: 279–285. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.049.
7. *Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., et al.* ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45(3): 275–289.
8. *Новицкая-Усенко Л.В.* Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний.* 2017; 4(83): 9–15. [Novitskaya-Usenko L.V. Post-operative cognitive dysfunction in an anesthesiologist's practice. *Emergency Medicine.* 2017; 4(83): 9–15. (In Russ)]. DOI: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418.
9. *Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е. и др.* Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения. *Consilium Medicum. Педиатрия. (Приложение).* 2013; 03: 16–20. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Mashkov A.E., et al. Chastota razvitiya i vozmozhnost' korrektsii posleoperatsionnoi kognitivnoi disfunktsii u detei shkol'nogo vozrasta pri sovremennykh variantakh anesteziologicheskogo obespecheniya. *Consilium Medicum. Peditriya.* 2013; 03: 16–20. (In Russ)]
10. *Peart M.L., Hu Y.B.S., Niesman I.R., et al.* Propofol Neurotoxicity Is Mediated by p75 Neurotrophin Receptor Activation. *Anesthesiology.* 2012; 116: 1–10. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318242a48c.
11. *Лобов М.А., Древаль А.А., Овезов А.М. и др.* Влияние пропофола на гиппокамп развивающегося мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(3): 42–46. [Lobov M.A., Dreval A.A., Ovezov A.M., et al. Influence of propofol on hippocampus in developing brain: an experimental study. *Annaly klinicheskoi i eksperimetal'noi nevrologii.* 2013; 7(3): 42–46. (In Russ)]
12. *Елькин И.О., Егоров В.М., Блохина С.И.* Операционный стресс, общая анестезия и высшие психические функции. Екатеринбург: Клен, 2007. [El'kin I.O., Egorov V.M., Blokhina S.I. Operatsionnyi stress, obshchaya anesteziya i vysshie psikhicheskie funktsii. Ekaterinburg: Klen, 2007. (In Russ)]
13. *Euliano T.* Effects of General Anesthesia During Pregnancy on the Child's Ability to Learn. *Anesthesiology Clin.* 2013; 31(3): 595–607. DOI: 10.1016/j.anclin.2013.04.003.
14. *Заваденко Н.Н., Григоренко Е.Л., Баранов А.А. и др.* Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощи. Экспертный доклад. М., 2007; 64. [Zavadenko N.N., Grigorenko E.L., Baranov A.A., et al. Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu: etiologiya, patogenez, klinika, techenie, prognoz, terapiya, organizatsiya pomoshchi. *Ekspertnyi doklad.* M., 2007; 64. (In Russ)]
15. *Овезов А.М., Пантелеева М.В., Луговой А.В.* Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 10: 28–33. [Ovezov A.M., Pantelieva M.V., Lugovoy A.V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 10: 28–33. (In Russ)]. DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.

Поступила 05.10.2018