

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Ураков Ш.Т., Эшонов О.Ш., Болтаев Э.Б.

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

В обзоре литературы рассмотрена относительно новая проблема послеоперационных когнитивных расстройств, возникающих у хирургических пациентов, после различных операций под общим обезболиванием. В работе показаны современные взгляды на этиологию, патогенетические механизмы, также способствующие и отягчающие факторы развития послеоперационных когнитивных расстройств. Показана актуальность включения в лечебно-диагностические алгоритмы, консультанта-невролога в пери и послеоперационном периоде, для периоперационной профилактики, ранней диагностики и лечения послеоперационных когнитивных дисфункций.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, послеоперационная когнитивная дисфункция.

ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙИНГИ КОГНИТИВ ДИСФУНКЦИЯ

Ураков Ш.Т., Эшонов О.Ш., Болтаев Э.Б.

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Адабиёт таҳлилида умумий анестезиядан кейин хирургик беморларда учрайдиган когнитив бузилишлар муаммоси ёритилган. Операциядан кейинги когнитив бузилишлар пайдо бўлишининг этиопатогенетик механизмлари, мойиллик тугдирувчи ва оғирлаштирувчи омилларларга замонавий қарашлар баён қилинган. Ушбу асоратни эрта аниқлашда, олдини олишда ва даволашда, операциядан олдинги даволаш-диагностика алгоритмига маслаҳатчи невропатолог кўригини амалга оширишининг муҳимлиги кўрсатиб ўтилган.

Калит сўзлар: когнитив бузилишлар, операциядан кейинги когнитив дисфункция

POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Urakov Sh.T., Eshonov O.Sh., Boltaev EB

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The review of the literature addresses the relatively new problem of postoperative cognitive disorders that occur in surgical patients after various operations under general anesthesia. The paper shows the modern views on etiology, pathogenetic mechanisms, also contributing and aggravating factors in the development of postoperative cognitive disorders. The relevance of inclusion in the diagnostic and treatment algorithms, the consultant neurologist in the peri and postoperative period, for perioperative prophylaxis, early diagnosis and treatment of postoperative cognitive dysfunctions is shown.

Keywords: cognitive impairment, postoperative cognitive dysfunction.

Актуальность

Общая анестезия может быть причиной возникновения в послеоперационном периоде повреждения центральной нервной системы (ЦНС), среди которых особое место занимает послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД), которая может развиваться у больных различных возрастных групп и в случаях с неотягощенным психоневрологическим анамнезом. ПОКД ухудшает качество жизни больных, затрудняя выполнение ими своих профессиональных и социальных функций, что в последнее время является одной из актуальных проблем современной анестезиологии [5,6,12,30,40].

ПОКД (англ. Postoperative cognitive dysfunction), по определению L. S. Rasmussen[36] – это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды, клинически проявляющееся в виде нарушений памяти, трудности сосредоточения (концентрации) внимания и

нарушений других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), подтвержденное данными нейropsychологического тестирования. При этом ПОКД возникает у больных и с неотягощенным психоневрологическим анамнезом [6,12,23,27]. Еще в 1955 году доктор Д.Бедфорд сообщил о случаях нарушения памяти у пожилых пациентов, перенесших операцию и наркоз. С тех пор прошло более 55 лет, однако проблема возникающих после наркоза когнитивных нарушений, так и осталась не решенной.

Распространенность ПОКД варьирует от 7% при выявляемости, через неделю и через 3 мес., после операции при малых хирургических операциях, до 17% и 41% при больших вмешательствах через 3 мес., соответственно [1,26,32]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 39% до 81% на 3-й месяц и через одну неделю после вмешательства [24]. Эпидемиологические данные о частоте ПОКД разноречивы. Частота ранней ПОКД в общей хирургической практике достигает 30%, а стойкая

ПОКД, сохраняющаяся более 3 месяцев, наблюдается в среднем у 10% пациентов [1]. В последнем обзоре литературы, охватившем 80 самостоятельных исследований, приведена частота ПОКД по данным разных авторов, которая в среднем составляет -36,8%; после кардиохирургических операций - от 3 до 47%, при этом у 42% даже спустя 3-5 лет после операции; после некардиохирургических операций - от 7% до 26%, при этом у 9,9% через 3 месяца и более, у 1% больных - свыше 2 лет [1,24,33]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в кардиохирургии при операциях на открытом сердце, сохраняется высокий риск церебральных осложнений, в виде когнитивной дисфункций, которая, по мнению разных авторов, встречается у 48-79% больных, перенесших АКШ [9,15,16]. Международное мультицентровое проспективное рандомизированное исследование ISPOCD1 (1998) показало, что ни периоперационная гипотензия (снижение САД менее 60% в течение 30 мин), ни гипоксия (SpO₂ 80 более двух минут) не вызывают ПОКД, в то же время была убедительно доказана ведущая этиологическая роль общей анестезии (ОА) в развитии стойкой ПОКД. В течение последних 10-15 лет отмечается оживление интереса к изучению функционального состояния ЦНС после операций в условиях общей анестезии [30,35].

Среди факторов риска развития ПОКД помимо типа анестезии выделяют: возраст пациентов, низкий образовательный (интеллектуальный) уровень и депрессивные нарушения у них в дооперационный период, а также отягощенный неврологический и соматический анамнез. Значение возраста как фактора риска ПОКД связано с существенными различиями как в возрастной физиологии, так и в фармакокинетике [4,30].

В патогенезе ПОКД принимают участие многие факторы ОА, в том числе метаболические, гемореологические, гипоксические, токсические, приводящие к повреждению стенок церебральных сосудов на уровне микроциркулярного русла, нарушению обмена внутриклеточного кальция, разобщению ассоциативных и межнейронных связей на уровне различных структур головного мозга. Считается, что механизм действия ОА реализуется в центральных структурах, преимущественно в ретикулярной формации, торможение которой приводит к снижению восходящего активирующего влияния на кору большого мозга, последнее усугубляется при глубокой наркотической депрессии ЦНС во время длительного наркоза.

По современным представлениям анестетики в основном накапливаются в головном мозге, а скорость их выведения и метаболизма в организме находится в обратной зависимости от длительности ОА [6,40].

Kline R.P. и соавт. с использованием количественного ядерно-магнитного резонанса показано, что после операции в течение примерно полугода у пациентов пожилого возраста имеет место увеличение скорости атрофии серого вещества коры головного мозга, атрофии гиппокампа, увеличения объема боковых желудочков [28]. Авторы преследовали цель исследовать структуру головного мозга в сопоставлении с когнитивными функциями у пациентов пожилого возраста в периоперативном периоде для улучшения понимания риска развития когнитивных дисфункций после операции и пришли к заключению, что у паци-

ентов пожилого возраста (в исследовании 55-90 лет) оперативное вмешательство ведет к ускорению атрофии головного мозга на протяжении 5-9 мес., после операции, что совпадает с интервалом времени формирования послеоперационных дисфункций головного мозга [4,28].

Для раннего выявления и оценки степени риска ПОКД рекомендованы "Краткая шкала исследования психического статуса" MMSE (Mini-Mental State Examination), тесты на запоминание и воспроизведение смысловых фрагментов, тесты на зрительную память, тест запоминания "5 слов", батареи нейропсихологических тестов, включающих исследование внимания, краткосрочной и долговременной памяти (слухоречевой и зрительной), зрительно-пространственной ориентации, языка (понимание синтаксиса, значения слов, скорость устной и письменной речи др. [21,23,36].

Чтобы исключить влияние других факторов на когнитивные функции, D.J.Culley и соавт. (2003) исследовали долгосрочные эффекты двухчасовой ОА (1,2% изофлюрана/ 70% закиси азота/ 30% кислорода) без операции и выявили негативное влияние ОА на пространственное обучение и память у молодых и пожилых крыс. После ОА крысы отдыхали в течение 24 часов, а затем ежедневно исследовались их когнитивные функции в лабиринте в течение 4-8 недель. Исследование показало довольно серьезные повреждения мозговых клеток у всех крыс. При тестах интеллекта и памяти (с помощью лабиринта) крысы, подвергавшиеся ОА, показали заметно худшие результаты. Во всех других отношениях "леченые" крысы ничем не отличались от обыкновенных. Поскольку наркотические агенты в течение такого времени изучения когнитивных функций уже элиминировались из мозга испытуемых, авторы пришли к выводу, что ОА непосредственно повреждает ЦНС, изменяет нейрохимические каскады медиаторов памяти, и что этот негативный фармакологический след продолжается значительно дольше, чем предполагалось ранее. Таким образом, авторы пришли к выводу, ОА является одним из ведущих этиологических факторов развития ПОКД [25,27].

Многие авторы одной из главных причин нарушения когнитивных функций после операции считают нейротоксическое действие общих анестетиков и в этиологии ПОКД выделяют 3 группы факторов:

- остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их деградации, активных в отношении ЦНС, действие пролонгированных седативных средств, неадекватная послеоперационная аналгезия;
- уровень достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты мозговых структур, несостоятельность которой приводит к перевозбуждению и истощению энергетического баланса нейронов коры больших полушарий и подкорковых образований, обеспечивающих достаточный уровень сознания;
- повреждающее действие гипоксии, как общей (гипоксемия, острая анемия, гипоперфузия), так и локальной (изменение перфузии мозга, ВЧД) [7,8,17,23,31].

Пациенты с послеоперационной когнитивной дисфункцией предъявляют жалобы на нарушения цикла сон - бодрствование, быструю утомляемость при умственной нагрузке, снижение качества и темпов обычного ритма умственной и физической деятель-

ности. Имеются сообщения более грубых расстройств высших корковых функций, в том числе у пациентов молодого возраста: нарушений сознания, амнестической афазии, аграфии, акалькулии, прозопагнозии и др. [6,23].

Когнитивные нарушения делятся на легкие, умеренные и тяжелые.

Под легкими когнитивными нарушениями подразумевают невыраженные затруднения в повседневной деятельности, связанные в основном с нарушением запоминания нового материала. Умеренные когнитивные нарушения характеризуются значительными затруднениями в повседневной деятельности с сохранением памяти лишь на хорошо заученную или личную информацию. Тяжелые когнитивные нарушения проявляются неспособностью запоминать новую информацию, а также воспроизводить уже имеющуюся [19].

Важно отметить, что нарушения когнитивных функций после общехирургических вмешательств, выполненных в условиях общей анестезии, наблюдались во всех возрастных группах больных [6,13,22,40].

Найдены публикации, свидетельствующие о том, что на частоту и тяжесть побочного влияния наркоза на ЦНС влияют доза анестетиков и длительность общей анестезии. Отмечено, что риск развития ПОКД в большей мере зависит от степени выраженности ацидоза, чем от алкалоза (умеренно выраженный ацидоз может приводить к серьезным нарушениям в ЦНС). Изменения осмолярности крови, гипонатриемия или гипернатриемия, гипокальциемия или гиперкальциемия также повышают риск развития ПОКД [23].

Примечательно, что все известные анестетики и наркотические анальгетики оказывают неблагоприятное влияние на когнитивные и психомоторные функции ЦНС даже в среднетерапевтических дозах, в том числе морфина, фентанила, амфетамина, галотана, оксибутирата, гексенала, кетамина, нембутала, пропофола (дипривана) [25,35,39].

Вследствие многофакторности ПОКД в последние годы отмечается тенденция к мультидисциплинарному подходу к решению данной проблемы с привлечением специалистов различных специальностей, включая, не только анестезиологов, но и неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, медицинских психологов [14,22,23].

Особый интерес представляют возможности использования ноотропов у больных, подвергающихся оперативному вмешательству, особенно под общей анестезией (ОА), которая может вызывать различные повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [14,30]. Интерес к вопросу нейропротекции не случаен. В ряде работ, проведенных исследователями, была доказана необходимость применения нейрометаболических препаратов с целью профилактики развития церебральных осложнений в интра- и послеоперационном периодах [19,30,35].

В настоящее время данные литературы о риске и прогностической значимости ПОКД у пациентов молодого возраста весьма малочисленны, разноречивы и недостаточно изучены, поэтому актуальным представляется изучение проблемы ПОКД у пациентов молодого возраста после относительно малотравматичных микрохирургических операций с целью динамического неврологического наблюдения за характером нейротоксического действия общих (центральных)

анестетиков, что позволит разработать патогенетически обоснованные методы профилактики и коррекции нарушенной функционального состояния ЦНС [13,21].

Несмотря на то, что наличие стойкой ПОКД было достоверно подтверждено психометрическими тестами во всех возрастных категориях пациентов, недостаточно изучены социальные и экономические последствия ПОКД. В то же время, анализируя данные литературы следует признать, что стойкая ПОКД после операций под ОА реальна и намного чаще встречается, чем это было принято считать ранее. Если операционное вмешательство необходимо и запланировано, то одним из важнейших условий предоперационной подготовки пациентов с высоким риском ПОКД является консультация опытного невролога, а также проведение дополнительных методов диагностики, включая нейрофизиологические и нейропсихологические. Учет рекомендаций невролога позволяет анестезиологу, по возможности, минимизировать риск развития стойкой ПОКД и прогрессирования когнитивных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде [14,23].

К сожалению, до настоящего времени не разработано каких-либо стандартизированных неврологических рекомендаций по поводу выбора метода анестезии. Кроме того, прогрессирующее старение населения и увеличение продолжительности активной жизни ставят перед анестезиологами задачу выработки стандарта, обеспечивающего безопасное выполнение ОА у больных преклонного возраста и со значительным соматическим и неврологическим отягощением.

Некоторые авторы рекомендуют провести своевременную, раннюю коррекцию когнитивных нарушений в послеоперационный период [14,19].

К числу препаратов, имеющих перспективы широкого клинического применения при послеоперационной когнитивной дисфункции, относятся:

- антиоксиданты (танакан, флуипиртин, альфа-липоевая кислота и др.),
- агонисты рецепторов дофамина (ропинирол, прамипексол)

- нестероидные противовоспалительные средства
- различные цитокины, факторы роста
- опептидергический препарат церебролизин
- ингибиторы протеаз

Кроме того, пациентам с послеоперационной когнитивной дисфункцией рекомендуется воздерживаться от умственных нагрузок, вождения автомобиля, сдачи экзаменов и тестов в течение, как минимум, первых 1-3 месяцев после операции [23]. При стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции (более 3 месяцев), подтвержденной данными медико-психологического тестирования, рассматривается вопрос о повторных курсах нейропротективной терапии [2,3].

Однако неврологами не учитывается неблагоприятное влияние центральных анестетиков на ЦНС у пациентов молодого возраста после длительных оперативных вмешательств в общехирургической практике. Вследствие этого пациенты после выписки из стационара, как правило, наблюдаются у хирургов и выпадают из сферы динамического диспансерного неврологического наблюдения, однако у больных могут сохраняться послеоперационные когнитивные

нарушения, нарушаются процессы трудовой и социально-бытовой адаптации, возрастает риск развития деменции [21,23]. Учет рекомендаций невролога позволяет анестезиологу, по возможности, минимизировать риск неврологических осложнений общей анестезии. Кроме того, пациенты с высоким риском неврологических осложнений должны быть осмотрены и обследованы неврологом в динамике в течение, по крайней мере, первых 7-10 дней послеоперационного периода [19]. Оптимизация неврологической помощи в периоперационном периоде позволяет провести комплекс мероприятий с целью профилактики, ранней диагностики и терапии ПОКД у пациентов молодого возраста, снизить риск развития стойкой ПОКД и социально-бытовой дезадаптации у трудоспособного населения [14,19,23].

Современная медицина достигла такого уровня развития, когда снижение повреждающего действия общего обезболивания на ЦНС должно стать непременным условием его высокого качества, что имеет особую значимость для пациентов молодого трудоспособного возраста. Единственный путь профилактики патологии ЦНС после оперативных вмешательств в условиях длительной общей анестезии - своевременная диагностика и патогенетически обоснованная терапия, направленная на укрепление нервно-психического здоровья населения для сохранения трудовых ресурсов [3,14,19].

Какова частота ПОКД после многократных операций? До настоящего времени практически отсутствуют бесспорные данные о частоте развития ПОКД после многократных (более двух операций в течение нескольких лет или месяцев) операций с применением различных видов анестезии, не определена структура когнитивных нарушений в зависимости от интервала между операциями, не существует единого алгоритма профилактики и коррекции послеоперационного когнитивного дефицита после многократных операций.

Таким образом, проблема сохранения и восстановления высших психических функций становится одной из глобальных в современной медицине, и в анестезиологии в частности, ввиду увеличения числа больных с различными когнитивными расстройствами.

ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Практическая значимость концепции ПОКД состоит в профилактике и возможности ранней диагностики когнитивных расстройств и раннего начала нейропротективного лечения. Проведенный обзор литературы наглядно показывает высокую распространенность когнитивной дисфункции в анестезиологической практике, что является актуальной проблемой у хирургических пациентов, особенно после многократных операций. Широкое внедрение в клиническую практику подходов к диагностике, профилактике и раннему лечению ПОКД является актуальной медико социальной проблемой современной анестезиологии и неврологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Большедворов Р.В., Кичин В.В., Федоров С.А., Лихванцев В.В. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств //Анестезия и реанимация. - 2009. - № 3. - С. 20-23.
2. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? //Рациональная фармакотерапия: миф или реальность? //Рациональная фармакотерапия. - 2007. - № 1. - С. 62-66.
3. Воронина Т.Д., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Эксп. клин. фармакол. - 2007. - Т. 70, № 4. - С. 44-58.
4. Голубев А.М., Москалёва Е.Ю., Северин С.Е., и соавт. Апоптоз при критических состояниях //Общая реаниматология, - 2006. №2.- С. 184 -190.
5. Давыдов В.В. Нейрмарк М.И. Влияние тотальной внутривенной анестезии с применением кетамина на состояние высших психических функций в послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология.-2004.-№4.-С. 37-40:
6. Елькин И.О. Нарушения высших психических функций у детей, обусловленные общей анестезией и операционным стрессом. Пути их профилактики и коррекции : /автореф. дис... д-ра мед.наук И. О. Елькин. - Екатеринбург, 2010. - 36 с.
7. Ефимова, Н. Ю. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И. Ю. Ефимова, Ш. Д. Ахмедов, Ю. Б. Лишманов // Кардиология. - 2015. - Т. 55, № 6. - С. 40-46.
8. Исаев С.В., Лихванцев В.В., Кичин В.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде // Труды IX Съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. - Иркутск. - 2004. - С. 113-114.
9. Киряев, А.А. Делирий после операции реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения / А.А. Киряев, И.В. Исаева, И.С. Арабаджян [и др.]; Московский центр интервенционной кардиологии, Москва // Материалы V съезда РосЭКТ. - М., 2006.
10. Крюков А.И. Клиническое наблюдение двухсторонней глухоты после комбинированной анестезии / А.И. Крюков, Л.А. Верулашвили, И.В. Иванец // Вестник оториноларингологии. 2002. - № 31. - С. 48 -49.
11. Лихванцев В.В. Существует ли проблема выбора метода анестезии? / В.В. Лихванцев // Анестезиол. и реаниматол. 2002. - № 3. - С. 17-19.
12. Неймарк М.И., Давыдов В.В. Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина // Общая реаниматология. - 2005. - Т. 1, № 2. - С. 48-52.
13. Овезов А. М., Лобов М. А., Пантелеева М. В., Луговой А. В., Мятчин П.С., Гуськов И. Е. Коррекция ранних когнитивных нарушений у детей школьного возраста, оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии // Анестезиология и реаниматология .№- 3.- 2012.- стр. 1-4.
14. Овезов А. М., Лобов М. А., Надькина Е. Д., Мятчин П.С., Пантелеева М.В., Князев А.В. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии // Лечащий врач. № 3.-2013.-стр. 66-72.
15. Сидельников С.Г. Воспалительный ответ и маркеры цереброваскулярных нарушений при операциях коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / С.Г. Сидельников, Л.Г. Князькова, Г.И. Сергеева [и др.]; ФГУ "ННИИ патологии кровообращения Росздрава", Новосибирск // Материалы V съезда РосЭКТ. - М., 2006.
16. Сидельников С.Г. Опыт применения краткой шкалы оценки психического статуса при обследовании пациентов, оперированных в условиях экстракорпорального кровообращения / С.Г. Сидельников, М.В. Агеева, В.Г. Постнов // Материалы V съезда РосЭКТ. - М., 2006.
17. Соловьева Л.А. Послеоперационные нарушения сознания у гериатрических больных // Анестез. и реаним. - 2008. - № 3. - С. 71-74.
18. Усенко Л.В. и др. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста: //Методические рекомендации. - 2008. - 60 с.
19. Усенко Л. В. Когнитивные нарушения после общей анестезии при экстракардиальных вмешательствах и эффект раннего введения Тиопента в послеоперационном периоде / Л. В. Усенко, И. С. Полинчук //Международ. неврол. журн. - 2011. - № 6 (44).
20. Федоров С. А., Большедворов Р. В., Лихванцев В. В. Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии // Вест.инт. терапии. 2007, № 4, С. 17-25.
21. Шнайдер Н.А. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии (распространенность, диагностика, лечение и профилактика) Автореф. дисс. док. мед. наук /Иркутск, 2005. - 211 стр.

22. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Когнитивные нарушения у пациентов молодого возраста после операций в условиях общей анестезии // *Международ. неврол. журнал.* - 2006. - № 2(6).
23. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* - 2008. - № 5-6. - С. 64-68.
24. Burkhart C. S. et al. Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided? // *HospPract (Minneap).* 2012; 40 (1): 214-223.
25. Culley D.J. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats / D.J. Culley, M. Baxter, R. Yukhananov, G. Crosby // *Anesth. Analg.* 2003. - Vol. 96. - P. 1004 - 1009.
26. Evered L., Scott D. A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic / // *AnesthAnalg.* 2011; 112 (5): 1179-1185.
27. Fodale V., Santaria L.B., Schifilliti D., Mandel P.K. Anesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease // *Anesthesia.* - 2010. - Vol.65, № 4. - P.388-395.
28. Kline R.P., Pirraglia E., Cheng H., De Santi S., Li Y., Haile M., de Leon M.J., Bekker A. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment // *Anesthesiology.* - 2012. - V. 116. - P. 603 - 612.
29. Lewis T.M., Schofield P.R. // *Exp. Physiol.* 2004. - Vol. 89, № 2. - P. 145- 153.
30. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. et al. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (Suppl. 2): 276.
31. Loeper A.K., Soriano S.G. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function // *Anesth. Analg.* - 2008. - Vol. 106, № 6. - P. 1681-1707.
32. Monk T. G., Weldon B. C., Garvan C. W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // *Anesthesiology.* 2008. Vol. 108 (1): 18-30.
33. Neuman S., Stygall J., Hurani C. et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology.* - 2007. - Vol. 106, № 3. - P.572-590.
34. Paule M. G., Li M., Allen R. R., Liu F., Zou X., Hotchkiss C., Hanig J. P., Patterson T. A., Slikker W. Jr., Wang C. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys // *NeurotoxicolTeratol.* 2011; 33: 220-230.
35. Pearn 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.
36. Rasmussen L.S., Jonson T., Knipers H.M. et al. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients // *ActaAnesth. Scand.* - 2003. - Vol.47, № 9. - P.1188-1194.
37. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev Neurol.* 2011; 52, Suppl 2: S1-S62.
38. Slikker W. Jr., Zou X., Hotchkiss C. E., Divine R. L. et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey // *Toxicol Sci.* 2007; 98: 145-158.
39. Stratmann G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth.Analg.* 2011; 113 (5): 1170-1179.
40. Thomas J., Crosby G., Drummond J. C., Todd M. Anesthetic neurotoxicity: A difficult dragon to slay. *Anesth.Analg.* 2011; 113 (5): 969-971.
41. Zhang X., Xue Z., Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain // *NeurosciLett.* 2008; 447: 109-114.

Поступила 02.03. 2019