

Овезов А.М.¹, Князев А.В.², Пантелеева М.В.¹, Лобов М.А.¹, Борисова М.Н.¹, Луговой А.В.¹
¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
 Москва, Россия; ²ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва, Россия
¹129110, Москва, ул. Щепкина 61/2; ²119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1

Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании

В настоящее время в исследованиях in vitro и in vivo получено достаточно данных о нейротоксичности общих анестетиков и их способности вызывать послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД). ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Проблема профилактики послеоперационных когнитивных нарушений в последнее время приобрела особую актуальность в связи их высокой частотой, увеличением сроков госпитализации, осложнений, стоимости лечения, ухудшением качества жизни пациентов, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и профилактике.

В обзоре представлены данные о негативных эффектах общей анестезии у пациентов разных возрастных групп, освещены патогенетические механизмы развития ПОКД, а также предложена возможная стратегия ее медикаментозной профилактики и лечения: выявление пациентов с высоким риском развития ПОКД и проведение нейропсихологического тестирования как до, так и после операции; интраоперационная профилактика ПОКД с помощью комплекса мероприятий и, при ее безуспешности, – медикаментозная коррекция выявленных когнитивных нарушений непосредственно в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: общая анестезия; окислительный стресс; нейрональный апоптоз; послеоперационная когнитивная дисфункция; интраоперационная церебропротекция.

Контакты: Овезов Алексей Мурадович; amolex@mail.ru

Для ссылки: Овезов АМ, Князев АВ, Пантелеева МВ и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(2):61–66.

Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia

Ovezov A.M.¹, Knyazev A.V.², Panteleeva M.V.¹, Lobov M.A.¹, Borisova M.N.¹, Lugovoy A.V.¹

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Takeda Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia;

¹61/2, Shchepkin St., Moscow 129110;

²2, Usachev Str., Build.1, Moscow 119048

In vitro and in vivo studies have provided sufficient evidence of the neurotoxicity of general anesthetics and their ability to cause postoperative cognitive dysfunction (POCD). The latter is one of the undesirable phenomena associated with general anesthesia. Recently, the prevention of postoperative cognitive impairments has been of particular relevance because of their high incidence, longer length of hospital stay, higher cost of treatment, worse quality of life in patients, and no approaches to drug correction and prevention.

The review gives data on the negative effects of general anesthesia in patients of different age groups, highlights the pathogenetic mechanisms of POCD, and proposes its possible drug prevention and treatment strategies: identification of patients at high risk for POCD and both pre- and postoperative neuropsychological testing; intraoperative POCD prevention using a package of measures and, if inefficient, drug correction of found cognitive impairments just in the early postoperative period.

Key words: general anesthesia; oxidative stress; neuronal apoptosis; postoperative cognitive dysfunction; intraoperative cerebral protection.

Contact: Aleksey Muradovich Ovezov; amolex@mail.ru

For reference: Ovezov AM, Knyazev AV, Panteleeva MV, Lobov MA, Borisova MN, Lugovoy AV. *Postoperative encephalopathy: Pathophysiological and morphological bases of its prevention under general anesthesia. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):61–66.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-61-66>

Каждый год в мире миллионы пациентов разного возраста подвергаются воздействию общей анестезии при диагностических процедурах и хирургических вмешательствах. Реакция организма на наркоз, операционную травму представ-

ляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессовое воздействие. Изменения во всех жизненно важных органах и системах, вызываемые гетерогенным классом химических соединений, реализуются через

множественные механизмы, которые полностью не изучены [1, 2]. Основная мишень действия анестетиков — ЦНС. Ранее считалось, что эффекты анестезии возникают быстро и так же быстро исчезают и головной мозг возвращается к предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако в последние 10 лет, по мере накопления данных, способность общей анестезии оказывать нейротоксический эффект на головной мозг являлась объектом бурных дебатов в неврологическом и анестезиологическом сообществах. Стало очевидно, что общая анестезия, помимо основного анальгезирующего и гипногенного действия, может вызывать и ряд побочных эффектов [3].

Экспериментальные исследования нейротоксического влияния наркоза на развивающийся мозг животных

Первые исследования негативного действия общей анестезии на ЦНС были проведены более двух десятилетий назад, когда впервые было показано отрицательное влияние длительного воздействия галотана (начало воздействия внутритрубно и далее в течение нескольких дней — постнатально) на синаптогенез, миелинизацию нейронов и ряд нейрокогнитивных параметров у крыс [4]. В 2003 г. V. Jevtovic-Todorovic и соавт. [5] представили убедительные свидетельства негативного влияния комбинации анестетиков (мидазолам, закись азота и изофлуран) на развивающийся головной мозг крыс. При этом авторы отмечали снижение уровня синаптических протеинов (синаптофизин, синаптобrevин, амфифизин и др.), прогрессирующую потерю нейронов в ядрах таламуса, гиппокампе и коре, а также долгосрочный прогрессирующий дефицит определенных функций мозга как через 4 нед, так и спустя 4,5 мес после анестезии. Интересно, что наркоз-индуцированная апоптотическая нейродегенерация выявлялась только у 7-дневных особей (момент пика синаптогенеза для крыс), тогда как у 14-дневных животных признаков нейродегенерации не обнаружено. В дальнейшем способность общих анестетиков вызывать нейродегенерацию и нарушение поведенческих и когнитивных функций была подтверждена в многочисленных работах у различных видов животных, включая приматов [6–11]. Таким образом, сегодня имеются убедительные доказательства того, что широко применяемые внутривенные и ингаляционные анестетики как по отдельности, так и в комбинации могут вызывать в развивающемся мозге животных значительную апоптотическую нейродегенерацию, связанную с запуском митохондриально-зависимых и независимых механизмов наравне с путями, задействующими нейротрофический фактор головного мозга; причем само воздействие носит строго возраст-зависимый и отчасти дозозависимый характер [5, 12]. Проведенное нами экспериментальное исследование влияния тотальной внутритрубинной анестезии пропофолом на нейронную популяцию гиппокампа неполовозрелых крыс показало, что после 30-минутной экспозиции анестетика количество структурно измененных нейронов возрастало в 2 раза, однако необратимых изменений (гибели) нейронов не наблюдалось. По-видимому, это связано, во-первых, с возрастом исследуемых особей, а во-вторых, с дозой и временем экспозиции пропофола. Тем не менее обнаруженные изменения могут указывать на негативное влияние наркоза на головной мозг даже вне критического периода его развития [13].

Влияние общих анестетиков на когнитивное развитие детей разного возраста

Несмотря на многочисленные данные, неразрешенным оставался ключевой вопрос: можно ли результаты, полученные на моделях грызунов и других животных, экстраполировать на человеческую популяцию, даже учитывая схожесть гистологических изменений, выявленных у приматов [11, 14]. Действительно, максимальное развитие мозга у грызунов происходит только после рождения, тогда как у приматов и человека головной мозг крайне активно развивается уже во внутриутробном периоде. Немаловажны и видовые различия во времени формирования и развития головного мозга, когда он максимально подвержен нейротоксическому влиянию анестетиков. Исходя из этого, нейротоксический эффект анестетиков должен быть максимальным только в случаях незрелого мозга плода и быть незаметным у доношенных новорожденных или детей младшего возраста. При этом на моделях животных использовали намного большие дозы анестетиков, чем у человека, учитывая, что нейродегенеративный эффект в значительной степени зависит от длительности экспозиции и дозы агента. Например, в экспериментах на крысах кетамин и пропофол применяли в дозах, в 100 раз превышающих таковые в рутинной клинической практике [7]. И, напротив, малые дозы кетамина с концентрацией в плазме, сопоставимой с применяющейся в педиатрической анестезиологической практике, не приводили к нейрональной клеточной гибели [15]. Однако, даже если признать реальной способность анестетиков вызывать гибель нейронов в мозге человека (кстати, чрезвычайно сложно доказуемую), куда более важным является установление факта негативного влияния наркоза на когнитивные функции в раннем и отсроченном периодах.

Попытки оценки нейротоксического влияния общей анестезии в раннем детском возрасте были предприняты в десятках ретроспективных и обсервационных исследований, которые имели методологические недостатки, что в некоторых из них привело к противоречивым результатам [12, 16–21]. Тем не менее на национальной конференции Американской академии педиатрии, проведенной в 2012 г. в Новом Орлеане, эксперты сформулировали единую точку зрения: безопасность применения общей анестезии в педиатрии не может быть установлена ни для одного из применяемых на сегодняшний день общих анестетиков; однократное хирургическое вмешательство под общей анестезией, скорее всего, не приводит к негативным последствиям; многократное воздействие наркоза вызывает трудности при обучении, речевые и языковые проблемы, однако не сопряжено с поведенческими расстройствами; негативные эффекты общих анестетиков проявляются независимо от наличия или отсутствия у пациента коморбидной патологии. Очевидно, что для определения долгосрочного негативного влияния наркоза на когнитивные функции в детском возрасте необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований. Это активно поддерживают Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов и Международное общество анестезиологических исследований, совместной работой которых стало создание программы SmartTots (www.smarttots.org). В рамках этой программы в настоящее время проходят три крупных проспективных исследования,

в которых учтены предыдущие методологические ошибки и предполагается получить ценную информацию об отдаленных исходах воздействия наркоза на когнитивную сферу у детей разного возраста.

Послеоперационная когнитивная дисфункция

Несмотря на противоречивые результаты, полученные ранее в исследованиях у детей, изменения послеоперационного когнитивного статуса наблюдаются часто, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [22]. Одним из наиболее распространенных клинических синдромов послеоперационной энцефалопатии является послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД, *postoperative cognitive dysfunction*), которая возникает в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушения памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т. п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования [23]. В отличие от послеоперационного делирия, который носит острый транзиторный характер и характеризуется обязательным флуктуирующим расстройством сознания и когнитивных функций, ПОКД развивается при сохраненном сознании в течение 1-й недели после вмешательства или отсрочено (спустя более 3 мес), манифестируя в виде стойкого нарушения когнитивных функций, имеющего тенденцию к прогрессированию [22, 24]. Распространенность ПОКД варьирует от 7% через 1 нед – 3 мес после малых операций до 41 и 17% через 1 нед и 3 мес соответственно при больших вмешательствах [22, 25–27]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 81% к концу 1-й недели до 39% на 3-й месяц после вмешательства [28]. Помимо степени самой операционной агрессии, независимыми факторами риска ПОКД являются также возраст пациента (частота ПОКД значительно выше у лиц старше 65 лет), исходный когнитивный статус (наличие умеренных когнитивных нарушений или деменции), сопутствующие соматические заболевания, цереброваскулярные события в анамнезе, вид анестезиологического пособия и, наконец, низкий уровень образования пациента [27, 29].

Патогенез ПОКД

Исследователи сходятся во мнении, что патогенетические механизмы негативного действия наркоза, лежащие в основе формирования ПОКД, представляют собой совокупность различных процессов, среди которых нельзя выделить какой-то один ведущий. Наркоз вызывает повышение проницаемости мембран митохондрий и их дисфункцию, нарушает кальциевый гомеостаз в нейронах, угнетает энергетические процессы, что в итоге запускает процессы апоптотической гибели нейрона через активацию каспаз [30, 31]. Общие анестетики влияют на центральную холинергическую передачу, угнетая работу последней посредством снижения высвобождения ацетилхолина и играя тем самым важную роль в формировании когнитивного дефицита [32]. Влияние общих анестетиков не ограничивается только прямыми нейротоксическими эффектами. В ряде работ показано, что наркоз вызывает апоптоз в Т-лимфоцитах человека, внося, вероятно, негативный вклад в развитие ПОКД через нарушение работы иммунной системы [33, 34].

В данном обзоре мы приводим результаты собственных исследований, проведенных у детей с плановой хирургической патологией, не осложненной сопутствующими соматическими или неврологическими заболеваниями, а также у детей с кардиохирургической патологией, у которых операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения [35, 36]. Для изучения патогенетических механизмов развития ПОКД у детей обеих групп оценивали показатели свободнорадикального процесса (СРП) и антиоксидантной защиты (АОЗ), а также уровень антител к гликофибрилярному кислому белку и белку S-100 в периоперационном периоде. Установлено, что в период вводного наркоза отмечаются достоверное увеличение хемилюминисцентных (базального и стимулированного) показателей генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, незначительное возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) и антиперекисной активности (АПА) плазмы. По мере увеличения концентрации основного анестетика в крови и в дальнейшем на максимуме глубины угнетения происходят резкое увеличение показателей АФК лейкоцитами и последующее возрастание содержания МДА. После окончания операции и прекращения введения анестетика наблюдалось умеренное снижение показателей генерации АФК лейкоцитами наряду с активацией системы АОЗ (увеличение АПА плазмы) и дальнейшим ростом уровня МДА в плазме. Через 1 сут после операции выявлены повторное увеличение показателей генерации АФК лейкоцитами, прогрессирующее увеличение содержания МДА и падение АПА плазмы ниже исходного уровня. Иммунологические показатели отражали снижение уровня свободных антител к гликофибрилярному кислому белку и белку S-100 на 3-и сутки после операции с последующей их нормализацией на 7-е сутки. Описанные изменения имели одинаковую направленность у пациентов как при малых хирургических вмешательствах, так и при длительных кардиологических операциях в условиях искусственного кровообращения. При сопоставлении показателей церебрального кровотока, СРП и АОЗ в периоперационном периоде отмечено, что «первая волна» генерации свободных форм кислорода соответствовала максимальной интраоперационной гипоперфузии мозга, вторая – реперфузии через 1 сут после операции. Описанная динамика показателей напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно – синдром «ишемии – реперфузии». Можно предположить, что во время операции под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга. Диссоциация между параметрами СРП и АОЗ через 1 сут после операции, активация специфических маркеров церебрального повреждения свидетельствуют о запуске оксидантного стресса и апоптоза, что приводит к установленным ранее другими авторами повреждению и гибели нейронов, которые, вероятно, и обуславливают в совокупности с другими факторами когнитивный дефицит после операции.

Общие анестетики и риск деменции

В последнее время активно обсуждаются результаты исследований, в которых оценивали негативный вклад общих анестетиков в развитие болезни Альцгеймера и деменции у пожилых пациентов. При этом открытыми остаются вопросы: является ли наличие ПОКД одним из факторов риска развития деменции или ее прогрессирования и суще-

стует ли связь между наличием у пациента деменции или предрасположенности к болезни Альцгеймера и выраженностью ПОКД [37]. Так, в экспериментах на животных показано, что ингаляционные анестетики наряду с описанными выше эффектами также увеличивают образование и агрегацию белка бета-амилоида и индуцируют гиперфосфорилирование и накопление тау-протеина, это указывает на общие патогенетические механизмы с болезнью Альцгеймера [38–40]. Однако в очередной раз в обсервационных и ретроспективных исследованиях, в которых выясняли, увеличивает ли общая анестезия риск развития деменции у пожилых пациентов, получены неоднозначные, а порой и противоречивые результаты [41–44]. Тем не менее накопленные с годами свидетельства влияния общей анестезии на головной мозг позволяют с уверенностью сказать, что наркоз оказывает нейротоксическое действие на головной мозг во всех стадиях его развития. В развивающемся мозге наркоз угнетает процессы синапто- и нейрогенеза, что впоследствии может проявляться нарушениями нейрокогнитивного развития; в стареющем мозге на фоне снижения функционального резерва, влияния длительно существующей хронической и сопутствующей патологии, физиологического неуклонного снижения количества нейронов общие анестетики могут проводить к возникновению когнитивного дефицита и, вероятно, к ускорению уже запущенных нейродегенеративных процессов.

Профилактика и лечение ПОКД

До настоящего времени вопрос о возможностях предотвращения развития ПОКД остается дискуссионным. Данные о профилактике либо медикаментозной коррекции ПОКД (фармакологическое прекондиционирование, вазоактивные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы) неоднородны и в основном носят экспериментальный характер. Так, в обзоре результатов 24 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивали влияние различных фармакологических средств (лидокаин, сульфат магния, эритропоедин, аторвастатин, пирасетам, ривастигмин, 17 β -эстрадиол и др.) отмечено значительное методологическое несоответствие ряда исследований и, как следствие – противоречивость полученных результатов [45]. Несмотря на это, авторы единодушно отмечают необходимость дальнейшего изучения методов фармакологической нейропротекции в клинических исследованиях, а также консенсуса в методологии их проведения. Однако, помимо разработки методологии, на наш взгляд, существует острая необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода к решению проблемы ПОКД с привлечением специалистов разного профиля – анестезиологов, неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, фармакологов, медицинских психологов. Наименее изученным остается патогене-

тическое обоснование схемы профилактики и лечения ПОКД. На основании данных литературы и собственного 14-летнего опыта изучения проблемы ПОКД нами предложены следующие **принципы периоперационной церебропротекции**:

1. Идентификация пациентов с высоким риском развития ПОКД с учетом возможных и доказанных факторов риска и проведение нейропсихологического тестирования как до, так и после операции (на 7–10-й день).

2. Интраоперационная профилактика ПОКД с помощью комплекса мероприятий, включающих поддержание оптимальной перфузии и метаболизма мозга с предотвращением его ишемии путем стабилизации системной и органной гемодинамики; тщательный контроль интраоперационной глубины угнетения сознания и неврологического статуса пациентов в течение всего периоперационного периода; назначение церебральных нейропротекторов.

3. В случае безуспешности профилактики – проведение медикаментозной коррекции выявленных когнитивных нарушений непосредственно в раннем послеоперационном периоде, что, вероятно, позволит уменьшить частоту промежуточной и стойкой ПОКД у пациентов групп риска.

Несмотря на отсутствие однозначных рекомендаций в отношении интраоперационного назначения нейропротекторов, мы располагаем некоторым опытом применения ряда препаратов для профилактики и терапии когнитивных нарушений, в том числе в периоперационном периоде. Проведенные нами пилотные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования ряда нейропротективных препаратов (гопантевая кислота, цитиколин, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота) показали, что в интраоперационном периоде они не увеличивают потребности в анестетике, а в раннем послеоперационном периоде в некоторой степени нивелируют проявления ПОКД [46–48]. Учитывая множественные патогенетические механизмы и мультифакторность ПОКД, применение фармакологических средств, обладающих плеiotропными свойствами, а также их комбинации, на наш взгляд, представляется оправданным.

Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Проблема профилактики послеоперационных когнитивных нарушений в последнее время приобрела особую актуальность в связи с их высокой частотой, увеличением сроков госпитализации, осложнений, стоимости лечения, ухудшением качества жизни пациентов, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и предотвращению [49]. Мы находимся только в начале пути, однако, на наш взгляд, пока не будет создан «идеальный» анестетик, применение фармакологической нейропротекции должно стать частью рутинной анестезиологической практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эйткенхед АР, Смит Г. Руководство по анестезиологии. Том 2. Москва: Медицина; 1999. 552 с. [Eitkenhed AR, Smit G. *Rukovodstvo po anesteziologii* [Guide in anesthesiology]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1999. 552 p.]

2. Chong KY, Gelb AW. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Nov;23(6 Suppl):145–9.
3. Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth*. 2011

Jul;107(1):30–7. doi: 10.1093/bja/aer122. Epub 2011 May 26.

4. Levin ED, Uemura E, Bowman RE. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1991 Jul-Aug;13(4):461–70.

5. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003 Feb 1;23(3):876–82.
6. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):834–41. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
7. Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, Eriksson P. Neonatal exposure to a combination of N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid type A receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits. *Anesthesiology*. 2007 Sep;107(3):427–36.
8. Johnson SA, Young C, Olney JW. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008 Jan;20(1):21–8.
9. Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol*. 2011 Mar-Apr;33(2):220–30. doi: 10.1016/j.ntt.2011.01.001. Epub 2011 Jan 15.
10. Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci*. 2007 Jul;98(1):145–58. Epub 2007 Apr 10.
11. Zou X, Patterson TA, Divine RL, et al. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci*. 2009 Nov;27(7):727–31. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010. Epub 2009 Jul 4.
12. Block RI, Thomas JJ, Bayman EO, et al. Are anesthesia and surgery during infancy associated with altered academic performance during childhood? *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):494–503.
13. Лобов МА, Болевич СБ, Дубовая ТК и др. Патфизиологические и морфологические основы периоперационной церебропротекции. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2011;(3):10–3. [Lobov MA, Bolevich SB, Dubovaya TK, et al. Pathophysiological and morphological basis of perioperative cerebral protection. *Novosti anesteziologii i reanimatologii*. 2011;(3):10–3. (In Russ.)].
14. Soriano SG, Anand KJ, Rovnaghi CR, Hickey PR. Of mice and men: should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):866–8; author reply 868–9.
15. Scallet AC, Schmued LC, Slikker W Jr, et al. Developmental neurotoxicity of ketamine: morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons. *Toxicol Sci*. 2004 Oct;81(2):364–70. Epub 2004 Jul 14.
16. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009 Jun;12(3):246–53. doi: 10.1375/twin.12.3.246.
17. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1143–51. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42. Epub 2011 Mar 17.
18. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1076–85. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820e77a0.
19. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG, et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):805–12. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819c7124.
20. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):302–10. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ad4f81.
21. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009 Apr;110(4):796–804. doi: 10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
22. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998 Mar 21;351(9106):857–61.
23. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):275–89.
24. Demeure MJ, Fain MJ. The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J Am Coll Surg*. 2006 Nov;203(5):752–7. Epub 2006 Sep 26.
25. Большедворов ПВ, Кичин ВВ, Федоров СА, Лихванцев ВВ. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. Анестезиология и реаниматология. 2009;(3):20–4. [Bol'shedvorov PV, Kichin VV, Fedorov SA, Likhvantsev VV. Epidemiology of postoperative cognitive disorders. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009;(3):20–4. (In Russ.)].
26. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1179–85. doi: 10.1213/ANE.0b013e318215217e. Epub 2011 Apr 7.
27. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):18–30.
28. Burkhart CS, Steiner LA. Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided? *Hosp Pract (1995)*. 2012 Feb;40(1):214–23. doi: 10.3810/hp.2012.02.962.
29. Федоров СА, Большедворов ПВ, Лихванцев ВВ. Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполнен-
- ных в условиях общей анестезии. Вестник интенсивной терапии. 2007;(4):17–25. [Fedorov SA, Bol'shedvorov PV, Likhvantsev VV. Causes of early disorders of the psyche of the patient after operations performed under general anesthesia. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2007;(4):17–25. (In Russ.)].
30. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. 2013;106:161–78. doi: 10.1093/bmb/ldt006. Epub 2013 Apr 4.
31. Yin C, Gou LS, Liu Y, et al. Repeated administration of propofol upregulated the expression of c-Fos and cleaved-caspase-3 proteins in the developing mouse brain. *Indian J Pharmacol*. 2011 Nov;43(6):648–51. doi: 10.4103/0253-7613.89819.
32. Pratico C, Quattrone D, Lucanto T, et al. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses*. 2005;65(5):972–82.
33. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*. 2010 Sep;68(3):360–8. doi: 10.1002/ana.22082.
34. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1147–57.
35. Князев АВ, Пантелеева МВ. Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном, интраоперационном и предоперационном периодах. Альманах клинической медицины. 2001;(4):254–9. [Knyazev AV, Panteleeva MV. Neurologic complications in children with congenital heart disease in the preoperative, intraoperative and postoperative periods. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2001;(4):254–9. (In Russ.)].
36. Лобов МА, Болевич СБ, Гринько АН и др. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей. Альманах клинической медицины. 2006;(8):170–2. [Lobov MA, Bolevich SB, Grin'ko AN, et al. Cerebral and metabolic disorders during surgery under general anesthesia in children. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;(8):170–2].
37. Arora SS, Gooch JL, Garcia PS. Postoperative cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and anesthesia. *Int J Neurosci*. 2014;124(4):236–42.
38. Perucho J, Rubio I, Casarejos MJ, et al. Anesthesia with isoflurane increases amyloid pathology in mice models of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1245–57. doi: 10.3233/JAD-2010-1318.
39. Run X, Liang Z, Zhang L, et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):619–26. doi: 10.3233/JAD-2009-1003.
40. Zhang B, Dong Y, Zhang G, et al. The inhalation anesthetic desflurane induces caspase

- activation and increases amyloid betaprotein levels under hypoxic conditions. *J Biol Chem.* 2008 May 2;283(18):11866–75. doi: 10.1074/jbc.M800199200. Epub 2008 Mar 6.
41. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):201–16. doi: 10.3233/JAD-2011-101680.
42. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry.* 2014 Mar;204(3):188–93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119610. Epub 2013 Jul 25.
43. Gasparini M, Vanacore N, Schiaffini C, et al. A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia. *Neurol Sci.* 2002 Apr;23(1):11–4.
44. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS; ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i92–7. doi: 10.1093/bja/aes466. Epub 2012 Dec 28.
45. Bilotta F, Gelb WA, Stazi E, et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i113–20. doi: 10.1093/bja/aet059. Epub 2013 Apr 5.
46. Овезов АМ, Брагина СВ, Прокошев ПВ. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии. Вестник хирургии. 2010;169(2):64–7. [Ovezov AM, Bragina SV, Prokoshev PV. Cytoflavin in total intravenous anaesthesia. *Vestnik khirurgii.* 2010;169(2):64–7. (In Russ.)].
47. Овезов АМ, Лобов МА, Машков АЕ и др. Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения. *Consilium Medicum.* 2013;(2):50–4. [Ovezov AM, Lobov MA, Mashkov AE, et al. The incidence and the possibility of correction of postoperative cognitive dysfunction in school-age children in modern versions of anesthetic management. *Consilium Medicum.* 2013;(2):50–4. (In Russ.)].
48. Овезов АМ, Лобов МА, Надькина ЕД и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2013;7(2):27–34. [Ovezov AM, Lobov MA, Nad'kina ED i dr. Citicoline in the prevention of postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anaesthesia. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii.* 2013;7(2):27–34. (In Russ.)].
49. Thomas J, Crosby G, Drummond JC, Todd M. Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay. *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):969–71. doi: 10.1213/ANE.0b013e318227740b.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.