

УДК [616.8-009.614-031.4+616-089.5-031.81]-053.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.98.68.006

ВЛИЯНИЕ ОБЩИХ АНЕСТЕТИКОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

© Владимир Сергеевич Старюк

Брянская областная детская больница. 241033, г. Брянск, пр. Станке Димитрова, д. 100

Контактная информация:

Владимир Сергеевич Старюк — анестезиолог-реаниматолог. E-mail: det.bol32@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4861-2382> SPIN: 1639-6499

Для цитирования: Старюк В.С. Влияние общих анестетиков на когнитивные функции у детей. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 86–98. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.98.68.006>

Поступила: 23.09.2024

Одобрена: 05.11.2024

Принята к печати: 16.12.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Последние работы и накопленные за несколько десятилетий знания показали, что общие анестетики потенциально токсичны для развивающегося мозга ребенка. Во многих исследованиях, проведенных на животных, было установлено, что после воздействия анестезии на определенных этапах развития головного мозга возникает нейровоспаление, апоптоз нейронов и впоследствии формируются стойкие когнитивные нарушения. Вызывает настороженность ряд когортных исследований при оценке интеллектуального развития детей, перенесших общую анестезию в возрасте до трех лет. В нескольких работах обнаружена связь между применением наркоза в раннем детском возрасте и последующим развитием нарушений когнитивных функций, а также появлением проблем в обучении. **Цель работы** – представить результаты систематического обзора публикаций о проблеме влияния общей анестезии на когнитивные функции ребенка. Поиск публикаций был осуществлен путем анализа электронных библиографических баз данных PubMed. **Результаты.** Произведен разбор доклинических исследований, а также наиболее крупных ретроспективных и проспективных клинических работ. Обозначены проблемы в выявлении биомаркеров, связанных с нейротоксичностью общих анестетиков. Рассмотрен вопрос роли хирургического вмешательства и изменения гомеостаза в формировании послеоперационной когнитивной дисфункции. **Заключение.** На данный момент нет убедительных данных о том, что однократное и короткое воздействия (менее 1 часа) общей анестезии в раннем детском возрасте имеет причинно-следственную связь с негативным влиянием на нейрокогнитивные функции ребенка. Многократное воздействие анестетиков может привести к ухудшению некоторых навыков ребенка. Имеется необходимость в проведении новых исследований, связанных с продолжительным воздействием общей анестезии (более одного часа) на нервную систему детей и зависимости выраженности нейротоксичности от длительности анестезии и выбора анестетика. Существует необходимость в определении подходящих биомаркеров, связанных с нейротоксичностью общих анестетиков. Требуется проведение новых работ, изучающих роль хирургического вмешательства, вида операции, временного изменения системного гомеостаза в формировании послеоперационной когнитивной дисфункции у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: общая анестезия, нейротоксичность, анестетики, биомаркеры, послеоперационная когнитивная дисфункция, детский возраст

THE EFFECT OF GENERAL ANESTHETICS ON COGNITIVE FUNCTIONS IN CHILDREN

© Vladimir S. Staryuk

Bryansk Regional Children's Hospital. 100 Stanke Dimitrov Ave., Bryansk 241033 Russian Federation

Contact information:

Vladimir S. Staryuk — anesthesiologist-intensivist. E-mail: det.bol32@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4861-2382> SPIN: 1639-6499

For citation: Staryuk VS. The effect of general anesthetics on cognitive functions in children. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):86–98. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.98.68.006>

Received: 23.09.2024

Revised: 05.11.2024

Accepted: 16.12.2024

ABSTRACT. Introduction. Recent work and accumulated knowledge over several decades have shown that general anesthetics are potentially toxic to a child's developing brain. In many animal studies, it has been found that after exposure to anesthesia, neuroinflammation, apoptosis of neurons occurs at certain stages of brain development, and persistent cognitive impairment subsequently forms. A number of cohort studies are alarming in assessing the intellectual development of children who underwent general anesthesia at the age of 3 years. Several studies have found a link between the use of anesthesia in early childhood and the subsequent development of cognitive impairment, the appearance of learning problems. **The purpose of the work** is to present the results of a systematic review of publications on the problem of the effect of general anesthesia on the cognitive functions of a child. The search for publications was carried out by analyzing PubMed electronic bibliographic databases. **Result.** In our study the analysis of preclinical studies, as well as the largest retrospective and prospective clinical studies, is carried out; problems in identifying biomarkers associated with the neurotoxicity of general anesthetics are identified; the role of surgical intervention and changes in homeostasis in the formation of postoperative cognitive dysfunction is considered. **Conclusion.** At the moment, there is no convincing evidence that a single and short exposure (less than 1 hour) to general anesthesia in early childhood has a causal relationship with a negative effect on the neurocognitive functions of the child. Repeated exposure to anesthetics can lead to deterioration of some of the child's skills. There is a need to conduct new studies related to the prolonged effect of general anesthesia (more than 1 hour) on the nervous system of children, to identify the dependence of the severity of neurotoxicity on the duration of anesthesia and the choice of anesthetic. There is a need to identify suitable biomarkers associated with the neurotoxicity of general anesthetics. It is necessary to study the role of surgical intervention, the type of operation, and temporary changes in systemic homeostasis in the formation of postoperative cognitive dysfunction in children.

KEYWORDS: *general anesthesia, neurotoxicity, anesthetics, biomarkers, postoperative cognitive dysfunction, childhood*

ВВЕДЕНИЕ

Перед проведением общей анестезии анестезиолог информирует детей и родителей о возможных рисках, связанных с применением наркоза. Некоторые осложнения, такие как повреждение губ и зубов, анафилаксия, регургитация желудочного содержимого в дыхательные пути, боль в горле, тошнота и рвота, могут проявиться сразу. Но существует риск, который оценить гораздо сложнее, — влияние анестетика на развивающийся мозг ребенка. Родителей все чаще интересуют нейрокогнитивные функции их детей после перенесенной общей анестезии, хотя многие анестезиологи до сих пор редко оценивают возможные риски формирования когнитивной дисфункции в предоперационном осмотре. Актуальность темы обусловлена распространенностью хирургических вмешательств и диагностических исследований, требующих анестезиологического сопровождения в периоды развития нервной системы ребенка. Первоначально результаты, полученные в ходе доклинических исследований на животных, показали, что в основе изменения когнитивных функций после применения анестезии лежит апоптоз (программируемая гибель) нейронов в период формирования синаптических связей [1]. Наблюдаемая нейродегенерация вызвала тревогу, и многие испытания на животных, а также клинические исследования стали сосредотачиваться на данной проблеме.

В статье проводится систематический обзор публикаций о проблеме влияния общей анестезии на когнитивные функции ребенка. Обсуждаются первоначальные данные доклинических экспериментов, ранние ретроспективные клинические анализы по данной тематике и результаты последних когортных исследований. Исходя из этого обозначаются проблемы и перспективы новых работ. В обзор включены статьи, опубликованные с 1981 по 2023 годы. Поиск публикаций был осуществлен посредством анализа электронных библиографических баз данных PubMed весной 2024 года. Поисковой запрос включал следующие слова и словосочетания: *post-operative cognitive dysfunction, anesthesia*. По результатам поиска в базах данных было идентифицировано 960 записей, из которых потенциально релевантными были признаны 783 статьи. При оценке соответствия содержания этих статей был сформирован массив из 45 публикаций, представленный ниже. Проводился анализ статей, опубликованных на английском и русском языках.

ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

Изучение влияния анестетиков на центральную нервную систему является важным аспектом безопасности использования данных средств в клинической практике. Исследования токсического действия общих анестетиков на развивающийся головной мозг ведутся уже несколько десятков лет и продолжают активно проводиться до сих пор. Еще в 1981 году в журнале *Anesthesia & Analgesia* вышла статья «Воздействие галотана и энфлюрана влияет на функцию обучения мышиноного потомства» [2]. В данном эксперименте было показано, что мыши, внутриутробно подвергнутые анестезии галотаном или энфлюраном, хуже проходили лабиринт по сравнению с контрольной группой, которая действию анестетиков не подвергалась. Более того, в некоторых случаях нарушения обучения были выявлены и у следующего поколения мышей, перенесших воздействие галотана.

Важное исследование было опубликовано в 1999 году в журнале *Science* «Блокада NMDA-рецепторов и апоптотическая нейродегенерация в развивающемся мозге» [1]. В ходе данной работы была установлена связь между воздействием блокаторов NMDA-рецепторов в раннем возрасте и развитием нейроапоптоза у детенышей крыс. В последующие годы количество исследований и публикаций только росло, и становилось все более понятно, что влияние анестетиков на центральную нервную систему животных действительно обладает токсическим действием. Воздействие анестетиков способно вызывать как нейроапоптоз, так и значительные нарушения в поведении у исследуемых животных, таких как мыши, крысы, морские свинки и приматы, не являющиеся людьми [3–5].

Особое беспокойство вызвал тот факт, что у нечеловеческих приматов вредные эффекты выявлялись комплексно на биохимических, морфологических, гистопатологических и поведенческих уровнях [6]. После получения результатов в представленных работах появился новый вопрос: можно ли экстраполировать данные, полученные при исследовании животных, на человека? В 2007 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*), учитывая растущий объем информации, полученный доклиническими экспериментами, выступило со следующими рекомендациями: *по мере возможности нужно отложить плановые процедуры с проведением общей анестезии у детей до трех лет*. Также члены комитета

пришли к выводу, что необходимы дополнительные исследования для понимания значения данных о воздействии анестетиков на животных для детей, которые будут подвергаться воздействию общей анестезии. С тех пор многие исследования на животных и клинические испытания были сосредоточены на этой проблеме [7].

Вместе с тем представленное заявление FDA стало толчком для проведения новых работ, в которых появилась необходимость оценки неврологических нарушений у детей, перенесших воздействие общей анестезии в долгосрочной перспективе. При поддержке FDA и IARS (International Association for Reconciliation Studies, Международное общество исследования анестезии) создается программа SmartTots (<https://smarttots.org/>), целью которой является оценка влияния анестетиков на развитие детей, а также содействие и поддержка ученых, занимающихся указанной проблемой. Именно после заявления FDA 2007 года были проведено несколько больших и важных исследований по данной тематике.

НАРАСТАЮЩАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ

В 2009 году выходит сразу несколько работ, затрагивающих тему послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. Одна из них — это обсервационное исследование С. DiMaggio и соавт. [8]. Была отобрана когорта из 383 детей, которым в течение первых трех лет жизни была произведена пластика паховой грыжи, и исследовали ее в сопоставлении с 5050 испытуемыми, схожими по возрасту, которым операции до трех лет не выполняли. Обнаружилось, что нарушение поведения, задержки в развитии выявлялись более чем в 2 раза чаще у детей, перенесших операцию. Затем этими же авторами был выполнен еще одно большое исследование — для определения влияния средовых факторов [9]. Сформировали когорту из 10 450 братьев и сестер, в которой обособили группу из 304 детей, подвергшихся воздействию общей анестезии в возрасте до трех лет. Сравнение также проводили с 10 146 сиблингами, не подвергавшимся оперативному вмешательству и воздействию общих анестетиков в возрасте до трех лет. В результате исследования выяснилось, что отклонения в поведении и нарушения неврологического развития встречались на 60% чаще у прооперированных детей. Более того, расчетный коэффициент риска нарушения развития или поведения увеличивался при нескольких проведенных операциях. При од-

ной операции он составил 1,1 (95% ДИ 0,8–1,4), при двух операциях — 2,9 (94% ДИ 2,5–3,1), при трех и более — 4,0 (95% ДИ 3,5–4,5).

В 2009 году были также опубликованы результаты популяционного ретроспективного исследования R.T. Wilder и соавт., в котором изучалось воздействие анестетиков на детей в возрасте до четырех лет. Ученые отобрали группу из 5357 детей, в которой 593 ребенка подвергались воздействию общей анестезии. В результате исследования было выявлено, что испытуемые, перенесшие общую анестезию до четырех лет однократно, показали результаты, сопоставимые с контрольной группой. Однако результаты в чтении, написании текста, математике у детей, несколько раз подвергшихся общей анестезии, были заметно хуже, а трудности в обучении выявлялись чаще [10].

Одним из витков исследований стало сравнение близнецов. М. Bartels и соавт. опубликовали статью, в которой были проанализированы 1143 пары монозиготных близнецов из реестра Нидерландов [11]. Отдельно выделили пары близнецов, где одному или обоим из братьев и сестер проводилась общая анестезия в возрасте до трех лет. Стоит обратить внимание, что в работе авторы не учитывали время общей анестезии и характер операционного вмешательства. В результате выяснилось, что в возрасте 12 лет у близнецов, подвергшихся воздействию анестезии до трехлетнего возраста, показатели успеваемости были значительно ниже, и выявлялось большее количество когнитивных проблем, чем у близнецов, не подвергавшихся воздействию анестезии. Вызывает интерес, что в представленном исследовании есть важный нюанс: ровно такие же плохие показатели в успеваемости показали не перенесшие анестезию близнецы из наблюдаемых пар, не отличаясь непосредственно от своих подвергшихся воздействию братьев и сестер. Эта информация исключает причинно-следственную связь между воздействием анестетика на нервную систему ребенка.

Необходимо также упомянуть, что помимо общего исследования в вышеупомянутом труде С. DiMaggio и соавт. [9] также оценивались 138 пар близнецов, в которых один ребенок перенес операцию, а другой нет. В этой части анализа выяснилось, что так же, как и в статье М. Bartels и соавт., при оценке пар дискордантных близнецов риск развития неврологических нарушений не был достоверно связан с воздействием общей анестезии. Подобные расхождения в результатах вызывали еще больше вопросов, и стало понятно, что необходим более глубокий анализ имеющейся проблемы.

Возникла необходимость проведения более масштабных исследовательских работ, включая рандомизированные клинические исследования [12]. Такими исследованиями стали **GAS**, **MASK** и **PANDA**, которые будут рассмотрены подробнее ниже.

GENERAL ANAESTHESIA OR AWAKE-REGIONAL ANAESTHESIA IN INFANCY (GAS)

Первое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, целью которого стало выявление негативного действия общего анестетика (севофлурана) на развитие нервной системы ребенка, перенесшего наркоз в младенчестве. В исследование были включены 722 ребенка из 7 стран в постконцептуальном возрасте до 60 недель, родившиеся при сроке беременности не ранее 26 недель. Все наблюдаемые пациенты подверглись проведению операции по пластике паховой грыжи. Дети были разделены на две равные группы: в первой группе проводилась регионарная анестезия в состоянии бодрствования с использованием бупивакаина или левобупивакаина; во второй группе для индукции и поддержания анестезии применяли севофлуран. Дополнительное введение опиоидов или подача закиси азота не допускались, но были разрешены регионарные блокады бупивакаином для обеспечения послеоперационной анальгезии. Стоит отметить, что средняя продолжительность времени наркоза в группе с общей анестезией составила 54 минуты. Последующие оценки нейropsychического развития были проведены в двухлетнем возрасте (с поправкой на недоношенность) и в течение 4 месяцев после того, как ребенку исполнится пять лет. В общей сложности исследование было завершено для 205 испытуемых в состоянии бодрствования с применением регионарной анестезии и для 242 с применением общей анестезии.

По результатам проводимых тестов на умственное и нейрокогнитивное развитие детей к двум и пяти годам убедительных различий в интеллектуальном развитии двух групп выявлено не было. Результаты представленной работы позволили авторам сделать вывод о том, что воздействие общего анестетика на ребенка в раннем младенчестве не вызовет значимых нейрокогнитивных или поведенческих нарушений в возрасте двух и пяти лет [13, 14].

MAYO ANESTHESIA SAFETY IN KIDS (MASK)

В рассматриваемом обсервационном исследовании авторы поставили цель оценить воздействие

общих анестетиков на нервную систему детей, которые перенесли наркоз в возрасте до трех лет несколько раз. Исследователи отобрали группу детей, родившихся с 1 января 1994 года по 31 декабря 2007 года. В ходе проверки медицинской документации испытуемые были разделены на три группы: 411 детей, не подвергавшихся анестезии, 380 детей, однократно подвергавшихся анестезии, 206 детей, многократно подвергавшихся анестезии. Каждая группа подразделялась на две возрастные категории: от 8 до 12 лет (предподростковый возраст) и от 15 до 19 лет (подростковый возраст). Примечательно то, что подобное распределение было направлено не только на разделение по возрастным особенностям, но и в силу более широкого внедрения в анестезиологическую практику севофлурана для предподростковой группы. Средняя продолжительность общей анестезии составила 45 и 187 минут для пациентов, перенесших общую анестезию однократно и многократно, соответственно. При этом 2/3 испытуемых, подвергшихся многократному воздействию, находились в анестезии более двух часов. По данным исследования, наиболее часто применялись такие анестетики, как севофлуран и закись азота, а самыми распространенными видами хирургических вмешательств были оториноларингологические и кардиоваскулярные операции. Каждый ребенок оценивался на развитие интеллектуальных способностей по шкале WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence), затем путем различных тестирований анализировались внимание, реакция, зрительно-моторная память и т.д. Кроме того, родители детей, участвующих в исследовании, составляли отчеты о поведении, обучении и развитии своего ребенка.

Результаты показали, что испытуемые, многократно подвергшиеся общей анестезии, проходили тест на интеллектуальное развитие лишь незначительно хуже, чем группа перенесших наркоз однократно и детей, которым анестезия не проводилась вовсе. Имеющиеся данные позволили авторам сделать вывод, что воздействие общих анестетиков в возрасте до трех лет не связано со снижением интеллекта в предподростковом и подростковом возрасте. Что касается результатов навыков ребенка, стоит отметить, что только дети, подвергшиеся многократному воздействию общих анестетиков, показали снижение навыков скорости обработки информации и развития мелкой моторики. Наряду с этим другие навыки среди групп, такие как реакция, внимание, устное выражение мыслей и т.д., были на сопоставимом уровне. Отмечается также,

что родители тех детей, кто многократно перенес анестезию, чаще сообщали о наличии проблем, связанных с поведением и чтением их детей [15].

PEDIATRIC ANESTHESIA NEURODEVELOPMENT ASSESSMENT (PANDA)

Проект PANDA — это крупное многоцентровое исследование, которое преследует цель оценить развитие нервной системы у детей, перенесших однократное воздействие общей анестезии в связи с удалением паховой грыжи в возрасте до трех лет. Обследованию подлежали две группы: непосредственно те дети, кто перенес анестезию, а также братья и сестры испытуемых, воздействию анестезии не подвергавшиеся. Братья или сестры должны были быть близки по возрасту с разницей не более трех лет. Детям, достигшим возраста от 8 до 15 лет, проводили оценку когнитивных функций, а также оценивались показатели интеллекта и поведения. Всего в исследовании было проанализировано 105 пар братьев и сестер. Все перенесшие анестезию получали ингаляционные анестетики (43 севофлуран, 5 изофлуран, 57 севофлуран и изофлуран). Как ингаляционные, так и внутривенные анестетики (пропофол, тиопентал, кетамин и мидазолам) получали 28 пациентов. Дополнительно проводили аналгезию опиоидами 75 испытуемым, и 39 детей получали дополнительную спинальную анестезию. Средняя продолжительность общей анестезии составила 84 минуты. По результатам исследования не было обнаружено значимых различий в показателях интеллекта, памяти, внимания, поведения и обработки данных среди детей, перенесших общую анестезию в возрасте до трех лет в сравнении с их братьями и сестрами, не подвергавшимися общей анестезии [16].

Результаты вышеупомянутых работ **MASK, GAS** и **PANDA** во многих обзорных статьях зачастую рассматриваются в совокупности и вызывают бурные обсуждения [17–20]. В дальнейшем эти труды стали фундаментом для проведения новых исследований о влиянии анестезии на нервную систему ребенка.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ И НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные выше работы не смогли полностью решить задачи, поставленные FDA в 2007 году, где заострялся вопрос об опасности проведения общей анестезии для детей. Но, анализируя результаты, полученные в указанных исследованиях, можно сформировать ряд предварительных выводов:

- вероятно, кратковременное однократное воздействие общей анестезии не оказывает влияния на нейрокогнитивные функции детей в последующем развитии;
- стоит полагать, что многократное воздействие общих анестетиков оказывает вредные эффекты на ряд навыков ребенка, что вызывает обеспокоенность настороженности;
- остается неопределенность, связанная с длительным воздействием общей анестезии (более 1 часа) на нервную систему детей и зависимость выраженности нейротоксичности от длительности анестезии.

Несмотря на множество нераскрытых вопросов, в 2016 году FDA выпускает новое, более жесткое заявление: «Повторное или длительное применение общих анестетиков и седативных препаратов во время операций или процедур у детей младше 3 лет или у беременных женщин в третьем триместре беременности может повлиять на развитие мозга детей. Медицинские работники должны соизмерить преимущества анестезии у маленьких детей и беременных женщин с потенциальными рисками, особенно при процедурах, которые могут длиться более 3 часов, или если детям до 3 лет требуется несколько процедур» [21]. Данное уведомление вызвало немало дискуссий и обсуждений в анестезиологических кругах [22–24]. А Европейское общество анестезиологов и вовсе выступило с ответом, что не разделяет мнение специалистов FDA, поскольку на данный момент нет убедительных данных, подтвержденных исследованиями на людях, которые указывали бы на какое-либо влияние длительной или продолжающейся анестезии на нейрокогнитивные способности и развитие детей [25].

Споры продолжают до сих пор, но ясным остается одно: исследовательских работ на данный момент по-прежнему недостаточно, чтобы делать четкие окончательные выводы [26–28]. Вследствие сложности проведения рандомизированных клинических исследований нейротоксического действия анестетика и его влияния на когнитивные навыки ребенка был реализован только один крупный проект — **GAS**. А согласно данным анализа публикаций статей, с 2018 года в связи переключением внимания на проблемы, связанные с пандемией COVID-19, интерес к исследованиям на тему нейротоксического действия анестетиков несколько упал [29]. Но постепенно научная заинтересованность к проблеме вновь возрождается, и в настоящее время ведется ряд крупных клинических исследований. Выделяется работа профессора P. Szmuk и соавт. над проектом **T-REX trial**. Проводится многоцентровое

рандомизированное клиническое исследование, в котором сравниваются дети раннего возраста, подвергшиеся анестезии стандартной дозой севофлурана, с детьми, перенесшими комбинированную анестезию низкими дозами севофлурана, дексметомидина и ремифентанила [30]. Время анестезии, рассматриваемое в исследовании, составляет 2 часа и более. Всего 440 новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного вмешательства, случайным образом распределяются для получения различного вида анестезиологического обеспечения: стандартными дозами севофлурана либо комбинированной анестезией. Результаты данной исследовательской работы должны внести ясность в связи с влиянием длительной общей анестезии на развивающийся мозг ребенка.

БИОМАРКЕРЫ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Изучение нейротоксичности общих анестетиков затрудняется сложностью оценки нейрокогнитивного статуса у детей раннего возраста. В большинстве исследований оценка когнитивных функций детей проводится в старшем дошкольном или школьном возрасте. С учетом предположений, что маленькие пациенты в возрасте до трех лет наиболее подвержены воздействию анестетика [21], происходит большая задержка между воздействием общей анестезии и оценкой результата ее действия [31]. Возникает необходимость длительного наблюдения за детьми, перенесшими анестезию в раннем возрасте, а также увеличивается вероятность искажения результатов с учетом воздействия среды и других факторов. Определение подходящих биомаркеров, связанных с нейротоксичностью общих анестетиков, может оказаться чрезвычайно ценным для проведения клинических исследований. Обнаружение биомаркеров может помочь оценить промежуточные результаты и понять механизм повреждения центральной нервной системы. А если удастся связать показатели биомаркеров с долгосрочными результатами, то станет возможным выявлять повреждения на более ранних стадиях, что позволит уменьшить время между воздействием анестетика и оценкой воздействия. Это, в свою очередь, снизит потребность в длительном наблюдении в рамках клинических испытаний.

Одним из биомаркеров, предлагаемым для рассмотрения рядом авторов, является уровень в крови или спинномозговой жидкости белка **S100β**. Эксперименты на животных показали, что **S100β** эффективен для обнаружения острого неврологического повреждения развивающегося мозга, вы-

званного общей анестезией [32–34]. В ходе анализа нескольких работ удалось выявить корреляцию послеоперационной когнитивной дисфункции с повышением концентрации **S100β** у взрослых пациентов [35]. Однако исследования, проводимые у детей, имеют неоднозначные результаты [36–38], и оценка связи в изменении уровня **S100β** с послеоперационной когнитивной дисфункцией у детей требует дальнейшего изучения. Помимо этого, получение ликвора у детей в сознании также вызывает определенные трудности, что усложняет использование биомаркеров ликвора в клинических исследованиях.

В связи с этими фактами еще одной альтернативной оценки нейротоксичности анестетиков стала нейровизуализация [39]. В 2015 году опубликована работа, в которой по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) было установлено снижение объема серого вещества головного мозга у детей, перенесших анестезию в возрасте до четырех лет [40]. Также в недавнем исследовании были оценены результаты МРТ и нейропсихологические показатели у 102 детей в возрасте от 9 до 10 лет, 24 из которых подвергались воздействию общей анестезии в младенчестве. Оказалось, что у испытуемых, которые подверглись воздействию анестезии, было обнаружено уменьшение объема серого вещества в правой нижней лобной извилине, а также снижение способности контролировать свои эмоции [41]. Кроме измерения объема серого вещества и других структур, МРТ у детей можно использовать для оценки взаимодействия между различными областями центральной нервной системы (ЦНС) как при активации мозга во время решения определенных когнитивных задач и тестов, так и в состоянии покоя без выполнения каких-либо заданий [42, 43]. Нужно подчеркнуть, что в настоящее время нет данных, четко установивших взаимосвязь изменений в ЦНС по результатам МРТ с наличием послеоперационной когнитивной дисфункции у детей, и будущие исследования должны быть направлены на оценку структурных нарушений в совокупности с нейропсихологическим анализом. Нельзя не отметить, что, хотя данный метод и является перспективным, он имеет очевидный минус — сложность применения у детей младшего возраста, требующих седации для выполнения МРТ.

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ДРУГИХ ФАКТОРОВ

Во многих исследованиях целью изучения было воздействие общего анестетика на когни-

тивные функции ребенка, но до сих пор имеется мало конкретной информации о роли влияния хирургического вмешательства и вида операций на формирование послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. Недостаточно понимания, как конкретный вид хирургической операции в сочетании с разными видами общей анестезии способен повлиять на развивающийся мозг ребенка. Например, в исследовании на семидневных крысах было установлено, что продолжительная анестезия после воздействия ноцицептивных стимулов приводит к гораздо более сильному апоптозу в центральной нервной системе по сравнению с ситуацией, когда применяется только общая анестезия [44]. Изолированное исследование влияния хирургического вмешательства на когнитивные функции у человека имеет ряд трудностей, в первую очередь этических, ведь создание группы для проведения операции у детей без какой-либо анестезии невозможно. Необходимо проведение анализа неоперативных диагностических и лечебных манипуляций, требующих анестезиологического обеспечения в сравнении с хирургическими вмешательствами в будущих работах.

Еще одним важным вопросом является влияние временного изменения системного гомеостаза во время проведения общей анестезии на развивающийся мозг ребенка. Имеются данные о том, что изменение в гомеостазе, такие как гипоксия / гипероксия, гипогликемия / гипергликемия, изменение электролитного состава, снижение кровяного давления, ведут к ухудшению послеоперационных неврологических исходов у детей [27, 45]. Но по-прежнему мало информации о том, как неврологические нарушения ввиду изменения гомеостаза связаны с возрастом пациента, продолжительностью, видом анестезии и операции. На данный момент отсутствуют исследования, выявляющие причинно-следственную связь. Очевидно, что требуются новые работы по исследованию влияния изменения системного гомеостаза во время и после оперативного вмешательства на развитие нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе анализа животных моделей и клинических испытаний с участием детей было собрано довольно большое количество доказательств нейротоксичности анестетиков. Но вместе с тем на данный момент существует ограниченное количество полученной информации о нейрокогнитивном

риске после воздействия общей анестезии. Исследования GAS, MASK, PANDA позволили сделать ряд предварительных выводов, применимых в практике анестезиолога при оценке рисков возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции. Результаты работ позволили понять, что однократное и короткое воздействия (менее 1 часа) общей анестезии не влияет на нейрокогнитивные функции детей. Однако при многократном воздействии анестетиков существует риск ухудшения некоторых навыков ребенка. В будущих дополнительных исследованиях необходимо лучше понять условия, которые могут привести к риску: изучить воздействие различных препаратов и их комбинаций, влияние дозировки анестетика и кратности повторяющейся анестезии.

Кроме того, многие другие вопросы все еще остаются нераскрытыми. До сих пор сохраняется неопределенность в том, что касается воздействия общей анестезии более одного часа на нервную систему детей. Ясность в этот вопрос должна внести работа T-REX trial профессора P. Szmuk и соавт. Существует необходимость выявления более точных биомаркеров, связанных с нейротоксичностью общих анестетиков для оценки промежуточных результатов, что, в свою очередь, может разрешить одну из основных проблем в проведении проспективных исследований в данной области. Определение биомаркеров должно стать перспективной темой для новых работ в будущем. Важно также разработать методы выявления анатомических повреждений после перенесенной общей анестезии и установить предполагаемую связь с негативными нейрокогнитивными исходами у детей. Проведение МРТ представляется одним из возможных методов выявления повреждений. Помимо влияния анестезии, новые исследования должны также определить роль хирургического вмешательства, вида операции и временного изменения системного гомеостаза в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

АНТЕПАТЯ

1. Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M., Bittigau P., Vockler J., Dikranian K., Tenkova T. I., Stefovskaya V., Turski L., Olney J.W., Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Science*. 1999;283,70–74.
2. Chalon Jack, Tang Chau-Kvei, Ramanathan Sivam, Eisner Mark BA Katz, Robert BA, Turndorf Herman. Exposure to Halothane and Enflurane Affects Learning Function of Murine Progeny. *Anesthesia & Analgesia*. 1981;60(11):794–797.
3. Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y., Benshoff N.D., Dikranian K., Zorumski C.F., Olney J.W., Wozniak D.F. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;1,23(3):876–882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003.
4. George K. Istaphanous, Jennifer Howard, Xinyu Nan, Elizabeth A. Hughes, John C. McCann, John J. McAuliffe, Steve C. Danzer, Andreas W. Loeckle; Comparison of the Neuroapoptotic Properties of Equipotent Anesthetic Concentrations of Desflurane, Isoflurane, or Sevoflurane in Neonatal Mice. *Anesthesiology*. 2011;114:578–587. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182084a70.
5. Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S., Farber N.B., Smith D.J., Zhang X., Dissen G.A., Creeley C.E., Olney J.W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology*. 2010;112(4):834–841. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
6. Robinson E.J., Lyne T.C., Blaise B.J. Safety of general anaesthetics on the developing brain: are we there yet? *BJA Open*. 2022;17(2):100012. DOI: 10.1016/j.bjao.2022.100012.
7. Rappaport B., Mellon R.D., Simone A., Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *N Engl J Med*. 2011;14,364(15):1387–90. DOI: 10.1056/NEJMp1102155.
8. DiMaggio C., Sun L.S., Kakavouli A., Byrne M.W., Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2009;21(4):286–91. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
9. DiMaggio C., Charles PhD; Sun, Lena S. MD; Li, Guohua MD, DrPH. Early Childhood Exposure to Anesthesia and Risk of Developmental and Behavioral Disorders in a Sibling Birth Cohort. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(5):1143–1151. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182147f4.
10. Wilder R.T., Flick R.P., Sprung J., Katusic S.K., Barbaresi W.J., Mickelson C., Gleich S.J., Schroeder D.R., Weaver A.L., Warner D.O. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796–804. DOI:10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
11. Bartels M., Althoff R.R., Boomsma D.I. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12(3):246–53. DOI: 10.1375/twin.12.3.246.
12. Thomas Joss MD MPH, Crosby Gregory MD, Drummond John C. MD FRCP, Todd Michael MD. Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(5):969–971. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318227740b.
13. Davidson A.J., Disma N., de Graaff J.C., Withington D.E., Dorris L., Bell G., Stargatt R., Bellinger D.C., Schuster T., Arnup S.J., Hardy P., Hunt R.W., Takagi M.J., Giribaldi G., Hartmann P.L., Salvo I., Morton N.S., von Ungern Sternberg B.S., Locatelli B.G., Wilton N., Lynn A., Thomas J.J., Polaner D., Bagshaw O., Szmuk P., Absalom A.R., Frawley G., Berde C., Ormond G.D., Marmor J., McCann M.E. GAS consortium. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;16,387(10015):239–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X.
14. McCann M.E., de Graaff J.C., Dorris L., Disma N., Withington D., Bell G., Grobler A., Stargatt R., Hunt R.W., Sheppard S.J., Marmor J., Giribaldi G., Bellinger D.C., Hartmann P.L., Hardy P., Frawley G., Izzo F., von Ungern Sternberg B.S., Lynn A., Wilton N., Mueller M., Polaner D.M., Absalom A.R., Szmuk P., Morton N., Berde C., Soriano S., Davidson A.J. GAS Consortium. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;16,393(10172):664–677. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1.
15. Warner D.O., Zaccariello M.J., Katusic S.K., Schroeder D.R., Hanson A.C., Schulte P.J., Buenvenida S.L., Gleich S.J.,

- Wilder R.T., Sprung J., Hu D., Voigt R.G., Paule M.G., Chelonis J.J., Flick R.P. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018;129(1):89–105. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002232.
16. Sun L.S., Li G., Miller TLK. et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 2016;315(21):2312–2320. DOI:10.1001/jama.2016.6967.
 17. Robert Williams, Kenneth Sartorelli. GAS, PANDA, and MASK: Comment. *Anesthesiology* 2020;132:1588–1589. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003280.
 18. Laszlo Vutskits, Deborah J. Culley. GAS, PANDA, and MASK: No Evidence of Clinical Anesthetic Neurotoxicity! *Anesthesiology*. 2019;131:762–764. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863.
 19. Caleb Ing, Michael J. Zaccariello, Alexandra C. Kirsch, Guohua Li, David O. Warner; GAS, PANDA, and MASK: Comment. *Anesthesiology*. 2020;132:1587–1588. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003284.
 20. Useinovic N., Jevtovic-Todorovic V. Controversies in anesthesia-induced developmental neurotoxicity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2023;37(1):28–39. DOI: 10.1016/j.bpa.2023.03.004.
 21. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. FDA; 2019. Доступен по: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and> (дата обращения: 27.12.2024).
 22. Pinyavat T., Saraiya N.R., Chen J., Ferrari L.R., Goffman D., Imahiyerobo T.A., Middlesworth W., Hyman J.E., Hyun G., Houck C.S. Anesthesia Exposure in Children: Practitioners Respond to the 2016 FDA Drug Safety Communication. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(1):129–133. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000545.
 23. Barnes Richard K. FANZCA. Pediatric Anesthetic Neurotoxicity: Time to Stop!. *Anesthesia & Analgesia*; 2020;131(3): 734–737. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004529.
 24. Olutoye O.A., Baker B.W., Belfort M.A., Olutoye O.O. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):98–102. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.107.
 25. Hansen Tom G. Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34(6):327–328. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000629.
 26. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пшениснгов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(4):5–11.
 27. Петрикова З.А., Дробна Саньова Б., Йоб И. Нейротоксичность анестетиков и седативных средств и их влияние на послеоперационные дезадаптивные расстройства поведения в педиатрической анестезиологии (Письмо в редакцию). *Общая реаниматология*. 2022;18(5):89–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-89-93.
 28. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы). *ПМЖ*. 2018;9:52–56.
 29. Ocmen E., Erdost H.A., Hanci V. The bibliometric analysis of most cited 100 papers in anesthesia-induced neurotoxicity. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(48):e36508. DOI: 10.1097/MD.00000000000036508.
 30. Szmuk P., Andropoulos D., McGowan F., Brambrink A., Lee C., Lee K.J., McCann M.E., Liu Y., Saynalath R., Bong C.L., Anderson B.J., Berde C., De Graaff J.C., Disma N., Kurth D., Loepke A., Orser B., Sessler D.I., Skowno J.J., von Ungern-Sternberg B.S., Vutskits L., Davidson A. An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanyl-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: The T REX pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(1):59–67. DOI: 10.1111/pan.13544.
 31. Caleb Ing, Laszlo Vutskits. Unanswered questions of anesthesia neurotoxicity in the developing brain. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2023;36(5):510–515. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001295.
 32. Wang S., Peretich K., Zhao Y., Liang G., Meng Q., Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res*. 2009;66(4):435–40. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181b3381b.
 33. Yang B., Liang G., Khojasteh S., Wu Z., Yang W., Joseph D., Wei H. Comparison of neurodegeneration and cognitive impairment in neonatal mice exposed to propofol or isoflurane. *PLoS One*. 2014;16,9(6):e99171. DOI: 10.1371/journal.pone.0099171.
 34. Liang G., Ward C., Peng J., Zhao Y., Huang B., Wei H. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1325–34. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d94da5.
 35. Peng L., Xu L., Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;13,8(11):e79624. DOI: 10.1371/journal.pone.0079624.

36. Xu Z., Liu Z., Zhang Y., Jin C., Shen F., Yu Y., Cheek T., Onuoha O., Liang G., Month R., Atkins J., Tran K.M., Wei H. S100 β in newborns after C-section with general vs. epidural anesthesia: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(3):293–303. DOI: 10.1111/aas.13038.
37. Ramos Ramos V., Mesa Suárez P., Santotoribio J.D., González García M.Á., Muñoz Hoyos A. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin (Barc).* 2017;23,148(4):158–160. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.10.039.
38. Fan C.H., Peng B., Zhang F.C. Influence of laryngeal mask airway (LMA) insertion anesthesia on cognitive function after microsurgery in pediatric neurosurgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(4 Suppl):37–42.
39. Chen J., Gadi G.U., Panigrahy A., Tam EWY. Using Neuroimaging to Study the Effects of Pain, Analgesia, and Anesthesia on Brain Development. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31(1):119–121. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000549.
40. Barynia Backeljauw, Scott K. Holland, Mekibib Altaye, Andreas W. Loeperke; Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics.* 2015;136(1):e1–e12. DOI: 10.1542/peds.2014-3526.
41. Salaün Jean-Philippe, Chagnot Audrey, Cachia Arnaud, Poiriel Nicolas, Datin-Dorrière Valérie, Dujarrier Cléo, Lemarchand Eloïse, Rolland Marine, Delalande Lisa, Gressens Pierre, Guillois Bernard, Houdé Olivier, Levard Damien, Gakuba Clément, Moyon Marine, Naveau Mikael, Orliac François, Orliaguet Gilles, Hanouz Jean-Luc, Agin Véronique, Borst Grégoire, Vivien Denis. Consequences of General Anesthesia in Infancy on Behavior and Brain Structure. *Anesthesia & Analgesia.* 2023;136(2):240–250. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006233.
42. Altabella L., Zoratto F., Adriani W. et al. MR imaging-detectable metabolic alterations in attention deficit/hyperactivity disorder: from preclinical to clinical studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(6 Suppl):S55–S63. DOI: 10.3174/ajnr.A3843.
43. Золотарева Л.С., Запуниди А.А., Адлер А.В., Степаненко С.М., Папонов О.Н. Диагностика послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.15690/vsp.v20i1.2233.
44. Shu Y., Zhou Z., Wan Y. et al. Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Neurobiol Dis.* 2012;45:743–750. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.021.
45. Ing Caleb, DeStephano David, Hu Tianheng, Reighard Charles, Lackraj Deven, Geneslaw Andrew S., Miles Caleb H., Kim Minjae. Intraoperative Blood Pressure

and Long-Term Neurodevelopmental Function in Children Undergoing Ambulatory Surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2022;135(4):787–797. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005853.

REFERENCES

1. Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M., Bittigau P., Vockler J., Dikranian K., Tenkova T. I., Stefovskaya V., Turski L., Olney J. W.. Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Science.* 1999;283,70–74.
2. Chalon Jack, Tang Chau-Kvei, Ramanathan Sivam, Eisner Mark BA Katz, Robert BA, Turndorf Herman. Exposure to Halothane and Enflurane Affects Learning Function of Murine Progeny. *Anesthesia & Analgesia.* 1981;60(11):794–797.
3. Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y., Ben-shoff N.D., Dikranian K., Zorumski C.F., Olney J.W., Wozniak D.F. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003;1,23(3):876–882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003.
4. George K. Istaphanous, Jennifer Howard, Xinyu Nan, Elizabeth A. Hughes, John C. McCann, John J. McAuliffe, Steve C. Danzer, Andreas W. Loeperke; Comparison of the Neuroapoptotic Properties of Equipotent Anesthetic Concentrations of Desflurane, Isoflurane, or Sevoflurane in Neonatal Mice. *Anesthesiology.* 2011;114:578–587. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182084a70.
5. Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S., Farber N.B., Smith D.J., Zhang X., Dissen G.A., Creeley C.E., Olney J.W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology.* 2010;112(4):834–841. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
6. Robinson E.J., Lyne T.C., Blaise B.J. Safety of general anaesthetics on the developing brain: are we there yet? *BJA Open.* 2022;17(2):100012. DOI: 10.1016/j.bjao.2022.100012.
7. Rappaport B., Mellon R.D., Simone A., Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *N Engl J Med.* 2011;14,364(15):1387–90. DOI: 10.1056/NEJMp1102155.
8. DiMaggio C., Sun L.S., Kakavouli A., Byrne M.W., Li G. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(4):286–91. DOI:10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
9. DiMaggio C., Charles PhD; Sun, Lena S. MD; Li, Guohua MD, DrPH. Early Childhood Exposure to Anesthesia and Risk of Developmental and Behavioral Disorders in a Sibling Birth

- Cohort. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(5):1143–1151. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182147f4.
10. Wilder R.T., Flick R.P., Sprung J., Katusic S.K., Barbaretti W.J., Mickelson C., Gleich S.J., Schroeder D.R., Weaver A.L., Warner D.O. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;110(4):796–804. DOI:10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
 11. Bartels M., Althoff R.R., Boomsma D.I. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet*. 2009;12(3):246–53. DOI: 10.1375/twin.12.3.246.
 12. Thomas Joss MD MPH, Crosby Gregory MD, Drummond John C. MD FRCP, Todd Michael MD. Anesthetic Neurotoxicity: A Difficult Dragon to Slay. *Anesthesia & Analgesia*. 2011;113(5):969–971. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318227740b.
 13. Davidson A.J., Disma N., de Graaff J.C., Withington D.E., Dorris L., Bell G., Stargatt R., Bellinger D.C., Schuster T., Arnup S.J., Hardy P., Hunt R.W., Takagi M.J., Giribaldi G., Hartmann P.L., Salvo I., Morton N.S., von Ungern Sternberg B.S., Locatelli B.G., Wilton N., Lynn A., Thomas J.J., Polaner D., Bagshaw O., Szmuk P., Absalom A.R., Frawley G., Berde C., Ormond G.D., Marmor J., McCann M.E. GAS consortium. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10015):239–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X.
 14. McCann M.E., de Graaff J.C., Dorris L., Disma N., Withington D., Bell G., Grobler A., Stargatt R., Hunt R.W., Sheppard S.J., Marmor J., Giribaldi G., Bellinger D.C., Hartmann P.L., Hardy P., Frawley G., Izzo F., von Ungern Sternberg B.S., Lynn A., Wilton N., Mueller M., Polaner D.M., Absalom A.R., Szmuk P., Morton N., Berde C., Soriano S., Davidson A.J. GAS Consortium. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019;393(10172):664–677. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1.
 15. Warner D.O., Zaccariello M.J., Katusic S.K., Schroeder D.R., Hanson A.C., Schulte P.J., Buenvenida S.L., Gleich S.J., Wilder R.T., Sprung J., Hu D., Voigt R.G., Paule M.G., Chelonis J.J., Flick R.P. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018;129(1):89–105. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002232.
 16. Sun L.S., Li G., Miller TLK. et al. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 2016;315(21):2312–2320. DOI:10.1001/jama.2016.6967.
 17. Robert Williams, Kenneth Sartorelli. GAS, PANDA, and MASK: Comment. *Anesthesiology* 2020;132:1588–1589. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003280.
 18. Laszlo Vutskits, Deborah J. Culley. GAS, PANDA, and MASK: No Evidence of Clinical Anesthetic Neurotoxicity! *Anesthesiology*. 2019;131:762–764. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863.
 19. Caleb Ing, Michael J. Zaccariello, Alexandra C. Kirsch, Guohua Li, David O. Warner; GAS, PANDA, and MASK: Comment. *Anesthesiology*. 2020;132:1587–1588. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003284.
 20. Useinovic N., Jevtovic-Todorovic V. Controversies in anesthesia-induced developmental neurotoxicity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2023;37(1):28–39. DOI: 10.1016/j.bpa.2023.03.004.
 21. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. FDA; 2019. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and> (accessed: 27.12.2024).
 22. Pinyavat T., Saraiya N.R., Chen J., Ferrari L.R., Goffman D., Imahiyero T.A., Middlesworth W., Hyman J.E., Hyun G., Houck C.S. Anesthesia Exposure in Children: Practitioners Respond to the 2016 FDA Drug Safety Communication. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(1):129–133. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000545.
 23. Barnes Richard K. FANZCA. Pediatric Anesthetic Neurotoxicity: Time to Stop!. *Anesthesia & Analgesia*; 2020;131(3): 734–737. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004529.
 24. Olutoye O.A., Baker B.W., Belfort M.A., Olutoye O.O. Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):98–102. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.107.
 25. Hansen Tom G. Use of anaesthetics in young children: Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology, the European Society for Paediatric Anaesthesiology, the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34(6):327–328. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000629.
 26. Aleksandrovich Yu.S., Akimenko T.I., Pshenisnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction – is it a problem for an anesthesiologist-resuscitator? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019;16(4):5–11. (In Russian).
 27. Petrikova Z.A., Drobná San'ova B., Yob I. Neurotoxicity of anesthetics and sedatives and their impact on post-

- operative maladaptive behavioral disorders in pediatric anesthesiology (Letter to the editor). *Obshchaya reanimatologiya*. 2022;18(5):89–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-89-93. (In Russian).
28. Panteleyeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S. i dr. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *RMZH*. 2018;9:52–56. (in Russian).
 29. Ocmen E., Erdost H.A., Hanci V. The bibliometric analysis of most cited 100 papers in anesthesia-induced neurotoxicity. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(48):e36508. DOI: 10.1097/MD.00000000000036508.
 30. Szmuk P., Andropoulos D., McGowan F., Brambrink A., Lee C., Lee K.J., McCann M.E., Liu Y., Saynhalath R., Bong C.L., Anderson B.J., Berde C., De Graaff J.C., Disma N., Kurth D., Loepke A., Orser B., Sessler D.I., Skowno J.J., von Ungern-Sternberg B.S., Vutskits L., Davidson A. An open label pilot study of a dexmedetomidine-remifentanyl-caudal anesthetic for infant lower abdominal/lower extremity surgery: The T REX pilot study. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(1):59–67. DOI: 10.1111/pan.13544.
 31. Caleb Ing, Laszlo Vutskits. Unanswered questions of anesthesia neurotoxicity in the developing brain. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2023;36(5):510–515. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001295.
 32. Wang S., Peretich K., Zhao Y., Liang G., Meng Q., Wei H. Anesthesia-induced neurodegeneration in fetal rat brains. *Pediatr Res*. 2009;66(4):435–40. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181b3381b.
 33. Yang B., Liang G., Khojasteh S., Wu Z., Yang W., Joseph D., Wei H. Comparison of neurodegeneration and cognitive impairment in neonatal mice exposed to propofol or isoflurane. *PLoS One*. 2014;16,9(6):e99171. DOI: 10.1371/journal.pone.0099171.
 34. Liang G., Ward C., Peng J., Zhao Y., Huang B., Wei H. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1325–34. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d94da5.
 35. Peng L., Xu L., Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;13,8(11):e79624. DOI: 10.1371/journal.pone.0079624.
 36. Xu Z., Liu Z., Zhang Y., Jin C., Shen F., Yu Y., Cheek T., Onuoha O., Liang G., Month R., Atkins J., Tran K.M., Wei H. S100 β in newborns after C-section with general vs. epidural anesthesia: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(3):293–303. DOI: 10.1111/aas.13038.
 37. Ramos Ramos V., Mesa Suárez P., Santotoribio J.D., González García M.Á., Muñoz Hoyos A. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin (Barc)*. 2017;23,148(4):158–160. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.10.039.
 38. Fan C.H., Peng B., Zhang F.C. Influence of laryngeal mask airway (LMA) insertion anesthesia on cognitive function after microsurgery in pediatric neurosurgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4 Suppl):37–42.
 39. Chen J., Gadi G.U., Panigrahy A., Tam EWY. Using Neuroimaging to Study the Effects of Pain, Analgesia, and Anesthesia on Brain Development. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2019;31(1):119–121. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000549.
 40. Barynia Backeljauw, Scott K. Holland, Mekibib Altaye, Andreas W. Loepke; Cognition and Brain Structure Following Early Childhood Surgery With Anesthesia. *Pediatrics*. 2015;136(1):e1–e12. DOI: 10.1542/peds.2014-3526.
 41. Salaün Jean-Philippe, Chagnot Audrey, Cachia Arnaud, Poirel Nicolas, Datin-Dorrière Valérie, Dujarrier Cléo, Lemarchand Eloïse, Rolland Marine, Delalande Lisa, Gressens Pierre, Guillois Bernard, Houdé Olivier, Levard Damien, Gakuba Clément, Moyon Marine, Naveau Mikael, Orliac François, Orliaguet Gilles, Hanouz Jean-Luc, Agin Véronique, Borst Grégoire, Vivien Denis. Consequences of General Anesthesia in Infancy on Behavior and Brain Structure. *Anesthesia & Analgesia*. 2023;136(2):240–250. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006233.
 42. Altabella L., Zoratto F., Adriani W. et al. MR imaging-detectable metabolic alterations in attention deficit/hyperactivity disorder: from preclinical to clinical studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(6 Suppl):S55–S63. DOI: 10.3174/ajnr.A3843.
 43. Zolotareva L.S., Zapunidi A.A., Adler A.V., Stepanenko S.M., Paponov O.N. Diagnostics of postoperative cognitive dysfunction in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2021;20(1):23–30. DOI: 10.15690/vsp.v20i1.2233. (In Russian).
 44. Shu Y., Zhou Z., Wan Y. et al. Nociceptive stimuli enhance anesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Neurobiol Dis*. 2012;45:743–750. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.021.
 45. Ing Caleb, DeStephano David, Hu Tianheng, Reighard Charles, Lackraj Deven, Geneslaw Andrew S., Miles Caleb H., Kim Minjae. Intraoperative Blood Pressure and Long-Term Neurodevelopmental Function in Children Undergoing Ambulatory Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2022;135(4):787–797. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005853.