

Нейротоксичность анестетиков и седативных средств и их влияние на послеоперационные дезадаптивные расстройства поведения в педиатрической анестезиологии (Письмо в редакцию)

З. А. Петрикова¹, Б. Дробна Саньова², И. Йоб³

¹ Отделение педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии, Детская университетская больница, Словацкая Республика, 97409, г. Банска Быстрица, пл. Людвика Свободы, д. 4

² Братиславский университет им. Коменского, медицинский факультет им. Ессениуса в Мартине, Университетская клиника, Клиника анестезиологии и интенсивной медицины, Словацкая Республика, 03601, г. Мартин, ул. Колларова, д. 2

³ Центральный словацкий институт сердечно-сосудистых заболеваний, отделение анестезиологии и интенсивной терапии,

Словацкая Республика, 97401, г. Банска Бистрица, Дорога в больницу (Cesta k nemocnici), д. 1

Для цитирования: З. А. Петрикова, Б. Дробна Саньова, И. Йоб. 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. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-5-89-93> [На русск. и англ.]

Резюме

Нейротоксичность анестетиков стала одной из наиболее обсуждаемых проблем в детской анестезиологии. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что анестетики, используемые при общей анестезии, должны влиять на нейродегенеративные процессы, нейроапоптоз и нерегулируемую гибель клеток нейронов.

В связи с этим ученые пытаются найти возможности минимизации негативных эффектов анестезии и изучить альтернативные способы профилактики дезадаптивных поведенческих расстройств, вызванных анестезией.

Ключевые слова: нейротоксичность анестетиков; дезадаптивные поведенческие расстройства; механизм нейротоксичности; поведенческие изменения у детей после анестезии; будущее педиатрической анестезиологии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neurotoxicity of Anaesthetics and Sedatives and Their Influence on Post-Operative Maladaptive Behavioural Disorders in Paediatric Anaesthesia (The Letter)

Z. A. Petříková¹, B. Drobná Sániová², I. Jób³

¹ Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Children University Hospital Banská Bystrica, Ludvik Svoboda Square 4, 974 09 Banská Bystrica, Slovak Republic

² Clinic of Anaesthesiology and Intensive Medicine, Comenius University in Bratislava Jeenius Faculty of Medicine in Martin, University Hospital, 2 Kollarova Str., 03601 Martin, Slovak Republic

³ Central Slovak Institute for Cardiovascular Diseases, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, 1 Cesta k nemocnici, 97401 Banská Bystrica, Slovak Republic

Summary

Neurotoxicity of anaesthetics have become one of the most discussed problems in paediatric anaesthesiology. The experimental studies on animal models have shown that the anaesthetics used in general anaesthesia should have an influence on neurodegenerative processes, neuroapoptosis and the irregular death of the neuronal cells. Because of this fact, scientists are trying to discover the possibilities of how to minimize the adverse effects of anaesthesia and revise the other alternatives of prevention of anaesthesia-induced maladaptive behavioural disorders.

Key words: neurotoxicity of anaesthetics; maladaptive behavioural disorders; mechanism of neurotoxicity; post-anaesthesia behavioural changes in children; future of paediatric anaesthesiology

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.ru

Адрес для корреспонденции:

Зузана Адамцова Петрикова
E-mail: zuzankapetrikova@yahoo.com

Correspondence to:

Zuzana Adamcová Petříková
E-mail: zuzankapetrikova@yahoo.com

Введение

Результаты последних исследований указывают на нейротоксическое действие широко используемых ингаляционных и внутривенных анестетиков на развивающийся мозг млекопитающих, чему долгое время не придавали значения.

Данные ретроспективных и обсервационных исследований выявляют поведенческие и нейрокогнитивные отклонения у детей, перенесших общую анестезию. Эти нарушения встречаются почти у 50% детей, оперированных в самом раннем возрасте, и проходят в течение 1 месяца после операции. Они наблюдаются тем чаще, чем меньше возраст ребенка, болезненнее операция, и чем беспокойнее проходит стадия вводного наркоза.

У новорожденных, перенесших критические состояния, особенно с низкой массой тела при рождении, в более позднем возрасте отмечается снижение IQ, более высокая частота церебрального паралича, нарушения зрения и слуха. В подобных случаях особенно трудно выделить нарушения гомеостаза, последствия стресса, хирургического вмешательства и нескольких дней пребывания в крайне тяжелом состоянии от влияния анестетиков.

Влияние анестетиков и седативных средств на онтогенез

Развитие и рост мозга млекопитающих — это сложный процесс, который начинается с нейрогенеза и проходит этапы дифференциации нейронов в различные субпопуляции, миграции нервных клеток к месту их окончательной локализации в центральной нервной системе (ЦНС), синаптогенеза, формирования синапсов и миелинизации связей между нейронами и аксонами. В зависимости от срока беременности и вида млекопитающего эти процессы существенно различаются и напрямую зависят от ожидаемой продолжительности жизни млекопитающего.

У человека синаптогенез начинается в третьем триместре беременности. Рост мозга заканчивается в возрасте 2–3 лет. Во время физиологического развития нейроны ЦНС образуются в избыточном количестве. Их последующая элиминация имеет решающее значение для достижения нормального размера мозга и его морфологии. В ходе онтогенеза избыток нейронов устраняется на 50–70% путем апоптоза [1].

Лабораторные работы на культурах *in vitro* показали зависимость степени нейродегенеративных изменений от возраста человека, дозы анестетика и длительности его воздействия. Были обнаружены различия в региональном распределении и специфическом неблагоприятном влиянии анестетиков на развивающийся

мозг, а также сохранение таких различий в подростковом возрасте в зубчатой извилине и ольфакторной зоне *bulbus nervus olfactorius*. Аналогичный эффект описан после длительного приема препаратов (в частности, бензодиазепинов) в отделениях интенсивной терапии.

Если чувствительность нейронов к токсичности, вызванной анестезией, достигает максимума в процессе синаптогенеза, то наибольшая восприимчивость к этой токсичности олигодендроцитов приходится на момент миелинизации. Таким образом, оба компонента ЦНС высокочувствительны к апоптотической нейродегенерации [2].

Последние исследования указывают на заранее детерминированную защитную роль микроглии во время развития и созревания мозга, поскольку в физиологических условиях микроглия изменяет синаптическую передачу и пластичность мозга. При определенных условиях (гипоксия, инфекция, сотрясение мозга, аутоиммунные нейродегенеративные процессы) активность микроглии усиливается, в результате чего могут наблюдаться изменения синаптических связей, пластичности памяти и обучения [3].

Результаты многих современных исследований на экспериментальных моделях указывают на нейротоксическое действие анестетиков и седативных средств в дозах, широко используемых в педиатрической анестезиологии [4].

Нейротоксичность анестетиков у животных, которая сохраняется с возрастом, зависит от количества и дозы используемых анестетиков, степени зрелости развивающегося мозга на момент воздействия препарата и наличия других факторов, в частности, воспалительных процессов в организме. Сочетание нескольких факторов повышает чувствительность мозга к действию анестетика [3]. «Препараты, широко используемые в отделениях интенсивной терапии и операционных, такие как изофлуран, бензодиазепины, барбитураты, этomidат, пропофол и кетамин, способствуют развитию нейротоксичности у животных» [3].

Хотя указанное воздействие на человеческий организм еще четко не продемонстрировано, связь между применением анестетиков и приобретенными нарушениями неврологического развития у детей очевидна.

В частности, воздействие анестетиков на детей раннего возраста вызывает преходящее подавление нейрогенеза, ультраструктурные аномалии синапсов и изменения в развитии сигнальных и нейровоспалительных нейронных сетей, потерю нейронов, образование свободных радикалов и нарушение целостности митохондрий. Такие побочные эффекты на основе повреждений развивающихся нейронных

связей могут привести как к острому повреждению нейронов, так и к длительным когнитивным нарушениям [3–5]. Когнитивные нарушения в основном связаны с гиппокампальной областью, где степень повреждения нейронов значительно выше по сравнению с другими областями мозга.

Данный факт может служить возможным объяснением нейроапоптоза после анестезии, описанного в этой области мозга в большинстве исследований, в то время как долгосрочное нарушение когнитивных функций отмечается лишь в некоторых из них. Увеличение частоты гибели клеток после воздействия анестетика не обязательно приводит к значительному снижению плотности нейронов в пожилом возрасте. В период развития 50–70% всех клеток ЦНС подвергаются естественной клеточной смерти, что позволяет поддерживать физиологическую структуру ЦНС. Остается неясным, ускоряет ли анестезия апоптоз нейронов, которые в первую очередь предназначены для гибели при физиологической дегенерации, или же повреждает здоровые нейроны, гибель которых изначально не «планировалась». Таким образом, большое значение сохраняет тот факт, что когнитивный дефицит вызывается гибелью клеток с последующей потерей нейронов, а не только гибелью клеток самой по себе. В то же время остается неясным, является ли нейроапоптоз единственной причиной когнитивной дисфункции [5].

У детей была обнаружена связь между длительным воздействием анестетиков и седативных средств (особенно ГАМКергических) и последующим отставанием в неврологическом развитии до возраста 12–48 месяцев.

Особую группу среди таких пациентов составляют дети с врожденными заболеваниями сердца и сосудов, выживаемость которых увеличилась до 90% по сравнению с прошлым благодаря неонатальной хирургии. У 30–50% этих детей после кардиохирургического вмешательства возникают нарушения интеллекта, крупные или мелкие двигательные дисфункции, нарушения рецептивной и экспрессивной речи. Нарушения памяти, речи, счета и зрительно-моторной координации наблюдаются при поступлении в школу и на этапе социальной интеграции этих детей.

Механизмы нейротоксичности, вызванной анестезией

Эффект большинства анестетиков обусловлен их действием в качестве антагонистов NMDA рецепторов и/или агонистов ГАМК. Вызванная анестезией нейротоксичность опосредуется через митохондриальный апоптотический каскад

(внутреннее звено анестетик-индуцированного апоптотического каскада), который активирует нейротропный каскад, а затем — последовательность событий, ведущую к разрушению этих рецепторов. Таким образом, широко используемые анестетики вызывают обширную апоптотическую нейродегенерацию в различных отделах мозга в период его развития.

Основная роль каждой митохондрии в клетке — выработка энергии путем окислительного фосфорилирования. Однако митохондрии также обладают множеством регуляторных функций, которые важны как для дальнейшего выживания, так и для гибели клеток, примером чего является внутренний апоптотический каскад, который приводит к организованной и контролируемой гибели клеток. Активация этого каскада происходит в результате высвобождения цитохрома из митохондрий в цитозоль. Цитохром-С образует апоптосомы, после чего происходит активация фактора апоптотической протеазы (АРАФ-1) с образованием дезоксиаденозинтрифосфата (дезоксАТФ) и аденозинтрифосфата (АТФ). Связывание апоптосомного комплекса активирует прокаспазу-9. Активированная каспаза-9 активирует каспазу-3, что приводит к фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и гибели клетки.

Физиологическая функция цитохрома-С заключается в переносе электронов между комплексами III и IV дыхательной цепи во время окислительного фосфорилирования. Однако, связываясь с кардиолипином, он может также оказывать пероксидазное действие, вызывая окисление гидропероксикардиолипина и тем самым способствуя развитию про-апоптотических стимулов. Окислительный стресс вносит значительный вклад в его образование.

D. B. Andropoulos и соавт. показали внутренний и внешний путь апоптотического каскада, а также антиапоптотические эффекты дексметомидина и эритропоэтина [2].

Многие ингаляционные (изофлуран, севофлуран) и внутривенные (пропофол) анестетики увеличивают выработку свободных радикалов в развивающемся мозге. Воздействие анестетиков, даже в условиях нормоксемии, увеличивает продукцию свободных радикалов кислорода и азота в развивающихся нейронах, гиппокампе, субикулуме и таламусе. Окислительный стресс, вызванный анестетиками, приводит к перекисному окислению мембранных липидов, повреждению митохондрий и нарушению их целостности.

Связывание лигандов, вызывающих апоптоз, с рецепторами клеточной смерти активирует внешнее звено анестетик-индуцированного апоптотического каскада. Основными про-апоп-

тотическими лигандами являются фактор некроза опухоли альфа (ФНО), Fas и ФНО-связанные апоптоз-индуцирующие лиганды (TRAILs). Активация рецепторов клеточной смерти путем поглощения внутриклеточного Fas-ассоциированного домена смерти (FADD) приводит к интернализации прокаспазы-8, что влечет за собой не только ее активацию, но и усиление активности каспазы-3. Применение изофлурана вместе с оксидом азота и одновременно мидазоламом повышал уровень Fas-рецепторов и активировал каспазу-8 в теменной и затылочной коре по данным эксперимента на лабораторных крысах 7-дневного возраста. При этом внутренний путь апоптотической части каскада активировался уже через 2 часа после воздействия этой комбинации анестетиков. Разница во времени объяснялась зависимостью от экспрессии и повышения выработки белка Fas.

Антагонисты NMDA и агонисты ГАМК-рецепторов вызывают гибель нейронов, активируя митохондриальную фазу апоптоза.

Нейротрофины относятся к группе факторов роста, которые определяют выживание и дифференцировку нейронов и пластичность синапсов. У лабораторных крыс уже 7-дневного возраста, находившихся под воздействием смеси изофлурана, оксида азота и мидазолама в течение 6 часов, было продемонстрировано снижение активности одного из основных нейротрофинов — мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в развивающемся таламусе.

Существуют предположения о том, что опиоиды могут вызывать апоптоз развивающихся нейронов. Например, продолжительная инфузия фентанила приводила к повышению уровня каспазы-3 в определенных участках мозга у свиней в возрасте 5 дней по сравнению с животными, не подвергавшимся воздействию препарата. В ходе других исследований было описано определяющее действие морфина на развитие коры головного мозга и миндалин. Интересно, что такое его действие не распространяется на область гиппокампа. Нейротоксическое влияние пропофола также широко изучалось, а развитие апоптоза нейронов при его применении было описано как у грызунов, так и у приматов [2].

Даже у лабораторных крыс 7-дневного возраста, находившихся под воздействием смеси изофлурана, оксида азота и мидазолама в течение 6 часов, было продемонстрировано снижение активности одного из основных нейротрофинов, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), в развивающемся таламусе.

Незрелый мозг весьма восприимчив к апоптозу нейронов, вызванному анестезией. Этот факт неоспорим даже несмотря на то, что не-

которые нейроны гибнут после воздействия анестетиков, а другие выживают без повреждений [6], и свидетельствует о том, что нейротоксичность анестетиков больше зависит от возраста нейрона, чем от возраста организма. Было отмечено, что клетки извилин, подвергающиеся нейродегенерации, вызванной изофлураном, являются молодыми и относительно незрелыми. Они наиболее уязвимы к воздействию анестетика в возрасте 2 недель после рождения. Кроме того, исследователи обратили внимание на клетки обонятельной луковицы, которые подвергаются нейрогенезу во взрослом возрасте, и также показали их восприимчивость к апоптозу, вызванному анестезией.

Гетерогенность восприимчивости к нейротоксическому воздействию может меняться с возрастом. Этот факт дает дополнительное подтверждение предположению о том, что вызванная анестезией нейротоксичность зависит от возраста организма в момент воздействия неблагоприятного эффекта. Более того, время проявления нейротоксического эффекта может выходить за рамки раннего детства. У молодых макак-резусов, которые неоднократно подвергались воздействию севорана, тревожное поведение развивалось в период до 6 месяцев после воздействия по сравнению с животными контрольной группы, не подвергавшимися воздействию. Таким образом, это исследование подтверждает влияние общей анестезии на развитие поведенческих расстройств во время более длительного временного интервала после непосредственного воздействия анестетика у приматов [4]. Нейродегенеративные и нейропротекторные эффекты анестетиков обобщены в исследовании D. B. Andropoulos и соавт. [2].

Последствия нейротоксичности

На фоне успехов современной интенсивной терапии выживаемость тяжелобольных пациентов значительно увеличилась. Тем не менее, после преодоления критического и жизнеуничтожающего периода у значительной части педиатрических пациентов наблюдаются двигательные, когнитивные и психологические последствия. «Когнитивный дефицит после преодоления критического заболевания приводит к снижению IQ, ухудшению успеваемости в школе и нарушениям внимания и памяти. Факторы риска когнитивных нарушений у пациентов после госпитализации в отделения интенсивной терапии включают искусственную вентиляцию легких, изменения показателей жизнедеятельности, травматическое повреждение, онкологические и неврологические заболевания, использование седативных препаратов или опиатов» [3].

Постнатальный нейрогенез является критическим периодом для развития обучения и памяти, основные зоны проекции которых располагаются в гиппокампе. Воздействие анестетика во время максимального синаптогенеза значительно уменьшает плотность синапсов, тем самым вызывая недостаток синаптических связей и снижение синаптической передачи.

Развитие нейронов также зависит от целостности ЦНС и нормального функционирования астроглии, поэтому есть обоснованное подозрение, что неблагоприятное воздействие анестезии может происходить и с помощью подобных механизмов. Также предполагается негативное влияние снижения уровня возбуждающих нейротрансмиттеров аспартата и глутамата в коре головного мозга и гиппокампе на модуляцию обучения и памяти [5].

В центре внимания некоторых современных лабораторных исследований находится изучение терапевтических и профилактических стратегий в отношении нейротоксичности. Уже сейчас очевидны благоприятные эффекты дексметометидина и его воздействия на механизмы повышения выработки антиапоптотических белков [2]. Эритропоэтин также преодолевает гематоэнцефалический барьер, стимулирует нейрогенез, индуцирует дифференцировку нейронов, активирует нейротропную передачу сигнала, а также обладает антиапоптотическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. В связи с индуцированной анестезией выработкой медиаторов воспаления и развитием окислительного стресса, описанным после применения ингаляционных анестетиков (изофлуран), изучается протективное влияние витаминов (B₃, D₃) и других метаболически активных веществ [2].

Заключение

Вызванное анестезией повреждение нейронов обладает далеко идущими последствиями у педиатрических пациентов. В связи с этим ис-

следования нейротоксичности препаратов, применяемых у пациентов в детской интенсивной терапии и анестезиологии, должны быть направлены на выяснение абсолютного и дозозависимого влияния этих препаратов на развивающийся мозг. Понимание механизма токсичности анестетиков по отношению к развивающейся нервной системе, в частности, механизма, посредством которого анестезия нарушает функцию мозга на период до одного месяца, внесло бы значительный вклад в профилактику и разработку терапевтических стратегий [5]. Для уточнения стадии гиппокампального нейрогенеза, которую нарушают анестетики, вызывая тем самым ухудшение развития синапсов и их ремоделирование в качестве потенциальной причины когнитивной дисфункции, требуются дальнейшие исследования возможности терапии нейротоксичности, методов профилактики и защиты развивающегося мозга от нейротоксического воздействия. Некоторые доклинические исследования на животных уже показали положительные результаты. Если в будущем нейродегенеративные эффекты анестетиков будут однозначно доказаны, важно будет проводить соответствующую терапию для поддержания безопасности с минимальным риском для педиатрического пациента. Также важно сосредоточиться на возможностях дополнительного обучения детских анестезиологов и реаниматологов в отношении профилактики и потенциального ограничения негативного влияния анестезии на неврологическое развитие детей.

С учетом наличия многочисленных наблюдений в повседневной практике в ближайшем будущем необходимо будет разработать актуальные и информативные системы оценки последствий анестезии, имеющие значение не только для выявления поведенческих изменений, но и для оценки скорости и качества восстановления исходных когнитивных функций, а также времени восстановления от ее потенциальных негативных последствий.

Литература

1. Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human: clinically oriented embryology. 8th Edition. Saunders. 2007: 536. ISBN: 80-85866-94-3.
2. Andropoulos D.B., Stayer S. Anesthesia for congenital heart disease. 3rd Edition. Wiley. 2015: 816. ISBN: 978-1-118-76825-9.
3. Kamat P.P., Kudchadkar S.R., Simon H.K. Sedative and anesthetic neurotoxicity in infants and young children: not just an operating room concern. *J Pediatr.* 2019; 204: 285–290. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.039. PMID: 30270160.
4. O'Leary J.D., Warner D.O. What do recent human studies tell us about the association between anaesthesia in young children and neurodevelopmental outcomes? *Br J Anaesth.* 2017; 119 (3): 458–64. DOI: 10.1093/bja/aex141. PMID: 28969310.
5. Deshui Y., Li L., Yuan W. Neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanism of long-term neurocognitive deficits. *Biomed Pharmacother.* 2017; 87: 196–199. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.062. PMID: 28056424.
6. Hofacer R.D., Deng M., Ward C.G., Joseph B., Hughes E.A., Jiang C., Danzer S.C., Loepke A.W. Cell age-specific vulnerability of neurons to anesthetic toxicity. *Ann Neurol.* 2013; 73 (6): 695–704. DOI: 10.1002/ana.23892. PMID: 23526697.

Поступила 24.01.2022