

УДК 616-089.5:616.89-008.46/.47-053.2-085.211

Л.Д. Танцюра, А.В. Біляєв, І.М. Ячник

Чи впливають загальні анестетики на нейрокогнітивний розвиток дітей?

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 3(88): 117-122. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).117122

For citation: Tantsiura LD, Biliaiev AV, Yachnyk IM. (2025). Do general anesthetics affect children's neurocognitive development? Paediatric Surgery (Ukraine). 3(88): 117-122. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).117122.

Загальна анестезія є необхідним компонентом не тільки для забезпечення хірургічних втручань, але й для діагностичних досліджень і маніпуляцій під час надання інтенсивної терапії в дітей усіх вікових категорій. Водночас з'являється все більше повідомлень про негативний вплив загальних анестетиків на нейрокогнітивний розвиток, особливо цей ефект проявляється саме в дітей перших трьох місяців життя.

Мета – узагальнити сучасні світові докази і результати досліджень щодо нейротоксичності загальних анестетиків у новонароджених і дітей раннього віку.

Поява нових даних спонукала управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) зробити заяву про можливість негативного впливу на розвиток мозку дитини повторного або тривалого застосування загальної анестезії та седативних препаратів під час операцій або процедур у дітей віком до 3 років або вагітних жінок протягом III триместру вагітності. Водночас наявність персистуючого болю в новонароджених супроводжується первинною і вторинною гіпералгезією. Пізніше ці зміни проявляються у вигляді ненормальних больових станів або больового порогу, підвищеної тривожності/стресових розладів, синдрому дефіциту уваги або нетипової поведінки, такої як гіперпильність і перебільшені реакції переляку. Для детальнішого вивчення впливу загальних анестетиків на нейрокогнітивний розвиток дітей виконано три дослідження з наступним метааналізом, у яких показано негативний вплив загальної анестезії на поведінкові проблеми в дітей без різниці в загальному інтелекті.

Висновки. Вірогідно, на результати анестезії впливають не тільки загальні анестетики, але й ретельне планування і чітке обґрунтування переваги або користі операції або процедури, яка потребує проведення загальної анестезії, виконання анестезії кваліфікованим медичним персоналом, забезпечення необхідного об'єму моніторингу стану пацієнта, затвердженого світовими стандартами, наявність у лікувальному закладі організованої клінічної структури для забезпечення безпеки і коректного ведення пацієнта на всіх етапах надання медичної допомоги.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджені діти, біль, нейрокогнітивний розвиток, загальна анестезія, токсичність загальних анестетиків.

Do general anesthetics affect children's neurocognitive development?

L.D. Tantsiura, A.V. Biliaiev, I.M. Yachnyk*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

General anesthesia is a necessary component not only for surgical interventions, but also for diagnostic tests, as well as painful procedures. At the same time, there are many reports about the negative effects of general anesthetics on neurocognitive development in children.

The **aim** is to summarize and highlight current global evidence on the general anesthetic neurotoxicity in newborns and young children. The most vulnerable period is the age of two to four years, when active neurogenesis and synaptogenesis occur. Exposure of general anesthetics in this period can be especially dangerous. In this regard, the FDA issued a message about the possibility of a negative impact of general anesthesia in young children and pregnant women in the third trimester of pregnancy. At the same time, this category of patients may face life-threatening conditions, when surgery and anesthesia are necessary. Therefore, health care professionals need to balance the benefits and risks when planning operations in young children and pregnant women, especially in children under three years of age and the ex-

Reviews

pected duration of the operation is more than three hours. Current global evidence shows a negative effect of general anesthesia in neonatal period on behavior and learning in late childhood. However, anesthesia exposure was not associated with deficits of general intelligence. Such data were found in neonates and young children.

Conclusions. Probably, the anesthesia outcomes are influenced not only by general anesthetics, but also by careful planning, provision of anesthesia by qualified experienced medical staff, high level of clinical organization to ensure safety and correct patient management.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: neonates, pain, general anesthetics neurotoxicity, neurodevelopment, general anesthesia, neurocognitive and behavioral outcomes, long-term cognitive deficits.

Багатьом дітям у світі під час хірургічних і діагностичних втручань забезпечують загальну анестезію. Водночас результати численних експериментальних досліджень свідчать про можливість негативного впливу загальних анестетиків на головний мозок, який формується, і на подальший нейрокогнітивний розвиток. Через це управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA, від англ. food and drug administration), яке є основним відповідальним органом у цій країні за регуляцію та нагляд над безпечністю лікарських засобів, оновило свою заяву про можливість впливу на розвиток мозку дитини повторного або тривалого застосування загальної анестезії та седативних препаратів під час операцій або процедур у дітей віком до 3 років або вагітних жінок протягом III триместру вагітності. У зв'язку з цим, приймаючи рішення про виконання будь-яких планових оперативних втручань або процедур, які потребують проведення анестезії, слід брати до уваги всі переваги та ризики такого втручання [3].

У своїй заяві FDA зазначає про загрозові для життя стани, при яких неможливо відтермінувати оперативне втручання і відповідно анестезіологічне забезпечення. У новонароджених до таких станів відносять вроджені вади розвитку, які потребують оперативного втручання в перші дні життя. У вагітних жінок – це травми і будь-які гострі стани, які вимагають термінового оперативного втручання [3].

Мета роботи – узагальнити сучасні світові докази і результати дослідження щодо нейротоксичності загальних анестетиків у новонароджених і дітей раннього віку.

За науковими даними, існує певний проміжок часу, або вікно вразливості, коли вплив анестетика може бути особливо шкідливим. Це – період життя від останніх тижнів гестації до 2-4 років, оскільки саме в цей час відбувається активний синаптогенез і нейрогенез. І тому лікарі, приймаючи рішення про проведення або відтермінування операції, мають зважувати користі, ризики або негативні наслідки, які можуть виникнути в разі відкладання оперативного втручання. З одного боку, слід брати до уваги можли-

вий негативний вплив загальних анестетиків на подальший нейрокогнітивний розвиток дитини, а з іншого – вірогідні негативні наслідки, які можуть виникнути з часом у результаті відмови або відтермінування операції [3].

З іншого боку, повторюваний гострий біль, який може бути спричинений безпосередньо захворюванням, інвазивними маніпуляціями або хірургічним втручанням, призводить до несприятливих неврологічних наслідків.

Фізіологія неонатального болю

Біль є адаптивним процесом, який поступово розвивається протягом усього внутрішньоутробного життя. Після народження реакція на ноцицептивний стимул більш виражена, ніж у пізнішому періоді життя. Також у новонароджених спостерігається знижений поріг реакції на дотик і тепло, який поступово зростає в міру «дорослішання» нервової системи. Це пов'язано з особливістю формування нейронних зв'язків на рівні спинного мозку та функціонування ноцицептивних рецепторів [1].

Одразу після народження особливості розташування сенсорних нейронів сприяють розширенню рецептивних полів на шкірі, і кожний подразнювальний стимул може індукувати відповідь у багатьох інших нейронах, що сприятиме формуванню гіперчутливості немовлят за тактильної стимуляції. Незавершена мієлінізація і незріла кінетика іонних каналів призводить до більш дифузної центральної відповіді на стимуляцію периферичних рецепторів. Тому в новонароджених більш слабкі подразники активують специфічні шляхи, які відповідають за формування болю. Великі рецептивні поля шкіри, які перекриваються між собою, за рахунок збільшення кількості активованих нейронів посилюють подразнювальний, стимулювальний ефект [8].

Усі особливості центральної і периферичної нервової системи новонароджених дітей, яка продовжує розвиватися, набувають значення у формуванні подальших негативних явищ у ситуаціях, коли одразу після народження дитина переживає критич-

ний стан і потребує інтенсивної терапії та інвазивних маніпуляцій.

Пошкодження тканин у ранньому неонатальному періоді викликає глибоке і тривале проростання дендритів локальних сенсорних нервових закінчень, що призводить до гіперіннервації, яка зберігається до дорослого віку людини. Така відповідь на травмування тканин найбільш виражена саме в неонатальному періоді життя. І саме ці ефекти неонатального болю є тривалими. Наприклад, часті повторні пункції п'ятки для забору крові можуть призводити до неправильної ходи в дитинстві через підвищену чутливість у пошкодженій зоні [5].

Травма тканин, наприклад, пункція вени, пункція п'ятки для забору крові, запускає каскад подій, спричинених пошкодженням клітин і кровоносних судин у результаті травми. Локально вивільняються медіатори запалення, які активують ноцицептивні рецептори, що призводить до підвищення чутливості в місці травми або первинної гіпералгезії. Підвищена чутливість зберігається протягом кількох тижнів після початкової травми, при цьому простий дотик може викликати перебільшену реакцію. Крім того, локальне запалення може поширюватися на навколишні тканини, що призводить до аллодинії (біль, викликаний подразником, який зазвичай не викликає болю). Також ці процеси сприяють вивільненню нейромедіаторів у спинному мозку, що призводить до підвищення чутливості в сусідніх дерматах [5].

Після повторюваної високопорогової стимуляції з помірною частотою клітини задніх рогів спинного мозку демонструють прогресуюче збільшення фонові активності. Цей процес через сенсibilізацію нейронів спинного рогу може сприяти розвитку гіпералгезії [1].

Одним із пояснень підвищеної чутливості до болю в новонароджених дітей є феномен сумації болю, при якому повторна дія одного й того самого шкідливого подразника призводить до надмірно посиленої реакції, яка продовжується навіть після того, як шкідливий подразник припинений [10].

Повторний біль активує рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA), змінюючи внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію та створюючи синаптичне накопичення збуджувальних амінокислот. Завдяки цьому інтенсивність, тривалість і розподіл болю стають більшими за очікувані для певного подразника.

Повторювані больові стимули сприяють поширенню медіаторів запалення вище і нижче рівня спинного мозку, який іннервує стимульовану ділянку (ділянку тіла, яка піддалася дії травми). Це призводить до

розширення рецептивних полів і підвищення збудливості неуразжених ділянок, що проявляється посиленням сприйняття болю в цих зонах. Через цей стан новонароджені діти мають нижчий больовий поріг, сильнішу і тривалішу больову реакцію [5].

Збільшення ступеня пошкодження тканин викликає гострий біль, який супроводжується первинною і вторинною гіпералгезією, що знижує поріг болю в зоні та навколо пошкодженої тканини [5]. Первинна гіпералгезія передбачає підвищену чутливість до больової стимуляції в місці пошкодження, тоді як вторинна гіпералгезія – підвищену чутливість, що поширюється за межі місця пошкодження, іноді до достатньо віддалених місць від місця пошкодження. Первинна гіпералгезія опосередкована периферичними механізмами (тобто нейрогенним запаленням), тоді як вторинна гіпералгезія пов'язана з центральною гіперактивністю або сенсibilізацією [10].

Недоношені немовлята більш вразливі за доношених дітей, тому що біль у цій популяції є «несподіваним з точки зору розвитку» елементом. По-перше, період до 40 тижнів гестації передбачає умови внутрішньоутробного розвитку, по-друге, відбувається активний синаптогенез, мієлінізація нервових волокон, дозрівання кори та електроенцефалографічного паттерну, по-третє, по факту передчасного народження існує необхідність виконання багатьох маніпуляцій, які супроводжуються стресом і болем. А біль і стрес, своєю чергою, негативно впливають на подальший розвиток дитини [4,5].

Реакція міжнародної спільноти анестезіологів на застереження FDA щодо токсичності загальних анестетиків

У відповідь на заяву FDA анестезіологи Європейського товариства анестезіологів (ESA), Європейського товариства педіатричної анестезіології (ESPA), Європейської асоціації кардіоторакальних анестезіологів (EACTA) та Європейської ініціативи з дослідження безпечної анестезії для дітей (EuroSTAR) опублікували відповідь/заяву щодо застосування анестетиків у дітей раннього віку [6].

Основні тези відповіді:

- Жодній дитині або вагітній жінці не слід проводити оперативні втручання або виконувати маніпуляції і процедури без потреби.
- Відтермінування або уникнення операції може підвищувати ризики несприятливих наслідків для пацієнта.
- За необхідності проведення інвазивної процедури є обов'язковим забезпечення адекватної анестезії/

Reviews

аналгезії, оскільки існують вагомі докази того, що неадекватна анестезія та знеболювання можуть призводити до значних і серйозних ускладнень, як у короткостроковому періоді, так і в довгостроковому.

- Наразі немає жодних доказів, які б підтверджували припущення, що зміна сучасних методів анестезіологічного забезпечення, ефективність яких доведена, матиме будь-який вплив на довгострокові наслідки, у т.ч. на нейрокогніцію і розвиток у дітей раннього віку.

- Крім того, наведені в попередженні FDA «безпечні» порогові значення віку в 3 роки або тривалості процедури 3 години наразі не підтверджені доказами, отриманими в результаті досліджень у людей.

- Враховуючи невизначеність у цій сфері, доцільно обговорювати всі аспекти періопераційної безпеки з пацієнтами, батьками і родинами.

- Обговорення гіпотетичних ризиків, заснованих переважно на дослідженнях на тваринах, але не підтверджених дослідженнями в людей, може викликати додаткове занепокоєння з боку батьків дитини.

- Визнані методики анестезії, які добре переносяться та застосовуються навченим і досвідченим персоналом, є важливими чинниками для забезпечення безпечної анестезії та седації в дітей.

Дослідження, які вивчали вплив загальних анестетиків на нейрокогнітивний розвиток дітей

З метою вивчення впливу загальних анестетиків на нейрокогнітивний розвиток дітей заплановано і виконано три дослідження: GAS (General Anaesthesia compared to Spinal anaesthesia GAS trial) [2], PANDA (The Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment PANDA study) [12] і MASK (The Mayo Anesthesia Safety in Kids MASK Study) [14].

Метою дослідження GAS було встановити, чи впливає загальна анестезія, виконана в ранньому дитячому віці, на результат розвитку нервової системи. До дослідження залучили дітей із постконцептуальним віком 60 тижнів, які народилися в терміні гестації понад 26 тижнів і потребували оперативного втручання з приводу пахової грижі. Дітей рандомізували на дві групи: в одній групі виконали регіонарну анестезію, у другій – анестезію із застосуванням севофлюрану. Середня тривалість анестезії становила 54 хвилини. Нейрокогнітивний розвиток оцінили у віці 2 і 5 років. За результатами проведених досліджень не виявили жодних доказів того, що анестезія із застосуванням севофлюрану протягом менше однієї години в дітей раннього віку підвищує ризики несприятливого результату роз-

витку нервової системи у віці 2 і 5 років порівняно з регіонарною анестезією в стані неспання [2,9].

Дослідження PANDA [12] мало на меті вивчити, чи є зв'язок між однократним впливом анестезії в початково здорових дітей раннього віку з порушенням нейрокогнітивного розвитку та аномальною поведінкою в пізньому дитинстві. Когорта дослідження складалася з пар братів і/або сестер, яким на момент залучення до дослідження ще не виповнилося 3 роки і які були близькі за віком (різниця – старше або молодше на 3 роки). У парі одна дитина потребувала оперативного втручання з приводу пахової грижі, друга дитина на момент залучення до дослідження не мала жодних оперативних втручань і не піддавалася дії анестезії протягом усього періоду життя. Діти, які потребували операції, початково були здоровими. Нейрокогнітивний розвиток і поведінку в парах оцінювали, коли ці діти досягли віку від 8 до 15 років. Порівняльний аналіз даних саме в парах братів і/або сестер обрали для мінімізації впливу генетичного тла, сімейного середовища, освіти батьків та інших показників соціально-економічного статусу, які впливають на нейрокогнітивний розвиток дитини.

Діти, яким проводили оперативне втручання, отримували анестезію за допомогою інгаляційних анестетиків. Тривалість анестезії становила від 20 до 240 хвилин (середня тривалість – 80 хвилин). За даними тесту IQ, середні показники глобальної когнітивної функції в досліджуваних парах дітей не різнилися між собою. Статистично значущої різниці в показниках пам'яті/навчання, моторних реакцій, швидкості опрацювання інформації, зорово-просторової функції, уваги, функції адміністрування, мовлення, поведінки не виявлено.

За результатами дослідження, у здорових дітей, які зазнали одноразового впливу анестезії у віці до 3 років, порівняно зі здоровими братами та сестрами, які не піддавалися дії анестезії, статистично значущих відмінностей у показниках IQ у пізнішому періоді дитинства не зафіксовано.

У дослідженні MASK [14] тестували гіпотезу, що вплив саме кількох, а не однієї процедури, які потребують проведення анестезії в дітей віком до 3 років, пов'язаний із несприятливими наслідками для розвитку нервової системи. За результатами дослідження, середня тривалість анестезії при одноразовому впливі становила 45 хвилин, при багаторазовому впливі – 187 хвилин. При цьому у $2/3$ дітей, яким проводили знеболювання багаторазово, загальна тривалість анестезії становила понад 2 години. Найпоширенішим видом процедур як при одно-

разовому впливі анестезії, так і при багаторазовому, були оториноларингологічні втручання (42% усіх процедур).

Щоб оцінити будь-який розвиток змін, пов'язаних з анестезією, аналізували нейрокогнітивний розвиток у віці від 8 до 12 років або від 15 до 19 років. Ці вікові діапазони були обрані для представлення двох стадій розвитку (передпідлітковий і підлітковий).

За результатами дослідження не виявили впливу анестезії на загальний інтелект у дітей, які перенесли анестезіологічне забезпечення в перші 3 роки життя. Тобто первинний результат коефіцієнта інтелекту суттєво не відрізнявся в групі дітей, які перенесли один вплив анестезії, від групи дітей, яким анестезіологічне забезпечення проводили багаторазово.

Щодо вторинних результатів, то швидкість опрацювання даних й ефективні моторні здібності були знижені в дітей, які перенесли багаторазовий вплив анестезії. Також батьки дітей, які перенесли декілька випадків анестезії, повідомили, що діти мають більше труднощів із поведінкою, виконавчою функцією і читанням.

Підсумовуючи результати цих досліджень (GAS, PANDA, MASK) у систематичному огляді й метааналізі, слід зазначити, що одноразовий вплив загальної анестезії пов'язаний зі статистично значущим збільшенням кількості повідомлень батьків про поведінкові проблеми в дітей без різниці в загальному інтелекті [7].

Результати іншого аналізу підтверджують гіпотезу про зв'язок між впливом анестезії в дитячому віці та подальшим негативним впливом на розвиток нервової системи [11]. У дітей, які мали вплив анестезії, значно гірші показники стану поведінки, навчання, когнітивних, виконавчих, моторних функцій, мовлення, загального розвитку, невербального мислення.

Пізніше опубліковані дані свідчать про вплив загальної анестезії в ранньому дитинстві на підвищення ризиків розвитку синдрому дефіциту уваги / гіперактивності. Зокрема, багаторазове застосування і тривалість загальної анестезії довше 60 хвилин значно підвищують ризик розвитку такого синдрому [15].

Однак вплив анестезії в пізнішому дитячому віці вже може не мати таких негативних наслідків, як у новонароджених. Так, за результатами нещодавно опублікованого багатоцентрового, відкритого, рандомізованого контрольованого дослідження фази 4 показано, що багаторазовий вплив загальної анестезії в немовлят із муковісцидозом, починаючи від 3–6 місяців до 5 років, не викликає функціональних

порушень уваги, погіршення показників загального коефіцієнта інтелекту, виконавчих функцій або структур мозку порівняно з групою з меншою кількістю і коротшою сукупною тривалістю анестезії [13]. Основною метою цього дослідження було визначити, чи впливає кількість епізодів анестезії в перші два роки життя на показники подальшого неврологічного розвитку або на дані візуалізації головного мозку, отримані за допомогою магнітно-резонансної томографії. Суттєвим було дослідити неодноразовий вплив анестезії в період життя людини, який вважається особливо вразливим.

У цьому дослідженні проводили анестезіологічне забезпечення для виконання бронхоальвеолярного лаважу в немовлят із муковісцидозом. Як загальний анестетик застосовували севофлюран. Сукупна медіана часу впливу загальної анестезії в основній групі становила 180 хвилин, медіана – 10 експозицій анестезії; для групи стандартного лікування – 48 хвилин, медіана – 4 епізоди анестезії. Неврологічний розвиток оцінювали у віці п'ять років.

Тобто можна припустити, що застосування загальних анестетиків у дітей віком від 3 місяців не викликає порушень нейрокогнітивного розвитку, які фіксуються при впливі анестезії в дітей до 3 місяців.

Залишаються питання щодо впливу анестетиків в інших категорій пацієнтів, зокрема, у дітей, які знаходяться в статуті ургентності, у дітей із тяжкими фоновими станами, наприклад, із сепсисом, у дітей із тривалішими оперативними втручаннями, наприклад, кардіохірургічними. Оскільки дослідження GAS, PANDA, MASK включали початково здорових дітей, була недовгою тривалість анестезії, а оперативні втручання – не травматичними.

Висновки

З'являється все більше доказів негативного впливу загальних анестетиків у немовлят перших місяців життя на подальший нейрокогнітивний розвиток. Переважно діагностуються поведінкові проблеми, негативні показники виконавчих функцій і навчання. Але суттєвого впливу на загальний коефіцієнт інтелекту не зафіксовано. Тому, приймаючи рішення щодо оперативного втручання, слід оцінювати не тільки переваги операції або процедури, яка потребує проведення загальної анестезії, а також і ризики негативного впливу анестетиків на подальший розвиток дитини. Крім того, слід зауважити, що не тільки анестетики можуть негативно впливати на головний мозок і подальше порушення нейрокогнітивних функцій. Для попередження можливих негативних наслідків анестезії в періопераційному

Reviews

періоді також важливо проводити моніторинг стану гемодинаміки, оксигенації, температури, концентрації глюкози в плазмі крові та інших показників метаболізму для вчасного встановлення діагнозу порушень і коректного вирішення виявлених проблем, оскільки відхилення від норми показників цих функцій організму можуть впливати на стан головного мозку і спричиняти негативні результати. Для мінімізації ризиків, пов'язаних з оперативним втручанням, особливо в дітей раннього віку, по-перше, слід чітко обґрунтовувати переваги (або користі) операції (або процедури), яка потребує проведення загальної анестезії, над можливими ризиками; по-друге, забезпечувати виконання анестезії кваліфікованим медичним персоналом; по-третє, забезпечувати необхідний обсяг моніторингу стану пацієнта, затверджений світовими стандартами; по-четверте, перевіряти наявність у лікувальному закладі організованої клінічної структури для забезпечення безпеки і коректного ведення пацієнта на всіх етапах надання медичної допомоги.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Brewer CL, Baccell ML. (2020). The development of pain circuits and unique effects of neonatal injury. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996). 127(4): 467-479. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02059-z>.
2. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G et al. (2016). Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 387(10015): 239-250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00608-X).
3. FDA. (2017, Apr 21). Drug Safety Communication. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>.
4. Hall R, Anand KJS. (2005) Short- and Long-term Impact of Neonatal Pain and Stress: More Than an Ouchie. *Neoreviews*. 6(2): 69-75. <https://doi.org/10.1542/neo.6-2-e69>.
5. Hall R, Anand KJS. (2005). Physiology of pain and stress in the newborn. *Neoreviews*. 6(2): 61-68. <https://doi.org/10.1542/neo.6-2-e61>.
6. Hansen TG. (2017). Use of anesthetics in young children Consensus statement of the European Society of Anaesthesiology (ESA), the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA), the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), and the European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative (EuroSTAR). *Paediatric anaesthesia*. 27(6): 558-559. <https://doi.org/10.1111/pan.13160>.
7. Ing C, Jackson WM, Zaccariello MJ, Goldberg TE, McCann ME, Grobler A et al. (2021). Prospectively assessed neurodevelopmental outcomes in studies of anaesthetic neurotoxicity in children: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. 126(2): 433-444. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.022>.
8. Lerman J. (2023) Neonatal anesthesia. 2nd edition. Springer Nature: 653.
9. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G et al. (2019). 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* (London, England). 393(10172): 664-677. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32485-1).
10. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC. (2013). Wall and Melzack's textbook of pain. 6th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 1504.
11. Reighard C, Junaid S, Jackson WM, Arif A, Waddington H et al. (2022). Anesthetic Exposure During Childhood and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 5(6): e2217427. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17427>.
12. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC et al. (2016). Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA*. 315(21): 2312-2320. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6967>.
13. Wainwright CE, Vidmar S, Anderson V, Bourgeat P, Byrnes C, Carlin JB et al. (2024). Long-term outcomes of early exposure to repeated general anaesthesia in children with cystic fibrosis (CF-GAIN): a multicentre, open-label, randomised controlled phase 4 trial. *The Lancet. Respiratory medicine*. 12(9): 703-713. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00170-X.
14. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ et al. (2018). Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 129(1): 89-105. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002232>.
15. Zhou H, Sun W, Ning L, Kang J, Jin Y, Dong C. (2024). Early exposure to general anesthesia may contribute to later attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of clinical anaesthesia*. 98: 111585. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111585>.

Відомості про авторів:

Танцюра Людмила Дмитрівна – к.мед.н., доц. каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0002-8294-4122>.

Біляев Андрій Вікторович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0003-3913-2900>.

Ячник Ігор Миколайович – к.мед.н., асистент каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-32-21. <https://orcid.org/0000-0001-5233-8511>.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.