

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Адкина Елена Александровна

ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОНА В СОЧЕТАННОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Диордиев Андрей Викторович

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Лазарев Владимир Викторович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Общие сведения о детском церебральном параличе.....	10
1.2. Пациент с детским церебральным параличом с точки зрения анестезиолога.....	12
1.3. Эпидуральная анестезия в анестезиологическом обеспечении оперативных вмеша- тельств у детей с церебральным параличом.....	15
1.4. Нейротоксическое воздействие препаратов для общей анестезии.....	16
1.5. Свойства анестезии ксеноном.....	20
1.6. Влияние анестезии ксеноном на гемодинамику.....	26
1.7. Нейропротективные свойства ксенона.....	28
Заключение	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1. Клиническая характеристика групп пациентов.....	31
2.2. Методики анестезии	33
2.3. Методы исследования.....	39
Глава 3. АНЕСТЕЗИЯ НА ОСНОВЕ КСЕНОНА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ	47
3.1. Оценка параметров центральной гемодинамики.....	47
3.2. Оценка потребности в препаратах для поддержания анестезии.....	58
3.3. Оценка параметров ИВЛ и газового состава крови.....	60
3.4. Особенности течения восстановительного и раннего послеоперационного периода...65	
3.5. Оценка влияния анестезии на основе ксенона на когнитивные функции.....	69
Заключение.....	72
Глава 4. АНЕСТЕЗИЯ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ КСЕНОНА С СЕВОФЛУРАНОМ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ.....	74
4.1. Оценка параметров центральной гемодинамики.....	74
4.2. Оценка потребности в препаратах для поддержания анестезии.....	83

4.3. Оценка параметров ИВЛ и газового состава крови.....	84
4.4. Особенности течения восстановительного и раннего послеоперационного периода...	87
4.5. Оценка влияния анестезии на основе ксенона и севофлурана на когнитивные функции.....	89
Заключение.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
ЛИТЕРАТУРА	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в области анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у детей с церебральным параличом (ЦП), связанный с внедрением в практику современных анестетиков и регионарных методов обезболивания [1, 125]. Однако по-прежнему остается актуальной проблема депрессивного воздействия на гемодинамику общих анестетиков и нейроаксиальных блокад, что в сочетании со сниженными компенсаторными возможностями сердечно-сосудистой системы у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) приводит к гемодинамической нестабильности [18, 112]. Также немаловажной представляется проблема нейротоксического воздействия общих анестетиков на развивающийся мозг [39, 48, 75, 97, 102], что особенно значимо для пациентов с ДЦП в связи исходным поражением ЦНС и снижением когнитивных функций [3, 106].

У пациентов с ДЦП чаще, чем у неврологически здоровых детей, развиваются осложнения и нежелательные явления анестезии и раннего посленаркозного периода [78]. Исходя из этого, представляется целесообразным дальнейший поиск оптимальной тактики анестезиологического обеспечения ортопедических операций у детей с церебральным параличом.

Единственным анестетиком, который обеспечивает гемодинамическую стабильность и, по данным экспериментальных исследований, не обладает нейротоксичностью, а также проявляет кардио- и нейропротективные свойства, является инертный газ ксенон [47, 59, 110]. Помимо вышеперечисленных свойств, анестетик ксенон обладает целым рядом преимуществ перед другими препаратами для общей анестезии: быстрое начало и окончание действия, отсутствие влияния на метаболизм, органопротективные свойства, нетоксичность, неаллергенность, неспособность провоцировать злокачественную гипертермию, безопасность для окружающей среды [96].

Мировой опыт применения ксенона у детей ограничен. Российская Федерация остается единственной страной, в которой разрешено применение анестезии ксеноном у детей в возрасте от 1 года. Исследования безопасности и эффективности анестезии ксеноном у детей [5, 8] доказали, что анестезия ксеноном обеспечивает эффективную анестезиологическую защиту ребенка от операционной травмы, является безопасной и управляемой, что позволило рекомендовать её для использования в педиатрической анестезиологии.

Согласно имеющимся данным, мы предположили, что применение ксенона в сочетанной анестезии позволит решить проблему интраоперационной депрессии гемодинамики у пациентов с ДЦП, а отсутствие нейротоксичности и нейропротективные свойства ксенона будут способствовать сохранению когнитивных функций у детей с исходно поврежденной ЦНС. Необходимость всестороннего изучения анестезии ксеноном у детей с церебральным параличом, особенностей ее клинического течения и посленаркозного периода у этой группы пациентов, определила цель настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования Несмотря на многочисленные работы, посвященные особенностям анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у пациентов с ДЦП, по-прежнему актуален вопрос выбора препарата для поддержания анестезии у этой категории пациентов. Существуют лишь единичные работы, посвященные вопросам применения анестезии ксеноном у детей. При этом отсутствуют данные об использовании ксенона в сочетании с эпидуральной блокадой у детей с церебральным параличом, не описаны особенности клинического течения анестезии по данной методике, не проводилась оценка влияния ее на сердечно-сосудистую систему и когнитивные функции в этой группе пациентов. Отсутствуют публикации, описывающие влияние ксенона на параметры ИВЛ у детей, не изучено течение восстановительного и раннего посленаркозного периода анестезии с использованием сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады у пациентов с детским церебральным параличом. Вышеизложенные обстоятельства определяют актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования: Изучить эффективность и безопасность анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады у детей с церебральным параличом

Задачи исследования:

1. Разработать методику анестезии на основе ксенона и комбинации ксенона с севофлураном в сочетании с эпидуральной блокадой для применения у детей с церебральным параличом
2. Изучить гемодинамический профиль методик сочетанной анестезии с использованием ксенона и его комбинации с севофлураном у детей с церебральным параличом
3. Исходя из данных о влиянии ксенона на гемодинамику, скорректировать тактику периоперационной инфузионной терапии при его сочетанном применении с эпидуральной блокадой
4. Оценить влияние ксенона на параметры ИВЛ
5. Выявить особенности течения раннего посленаркозного периода анестезии с использованием ксенона у пациентов с детским церебральным параличом

6. Изучить влияние различных методик анестезии на основе ксенона на когнитивные функции у детей с церебральным параличом.

Научная новизна исследования. Впервые в мире проведено исследование, доказывающее эффективность и безопасность анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады у пациентов с ДЦП. Выявлены клинические особенности течения различных вариантов анестезии с использованием ксенона у данной категории пациентов, изучены гемодинамические профили различных методик сочетанной анестезии с использованием ксенона и эпидуральной блокады. Изучено и обосновано влияние ксенона на параметры ИВЛ у детей разных возрастных групп с церебральным параличом. Охарактеризовано течение раннего посленаркозного периода сочетанной анестезии на основе ксенона, выявлена частота развития нежелательных явлений в этом периоде анестезии. Проведена оценка влияния различных вариантов анестезии на основе ксенона на когнитивные функции у пациентов с ДЦП.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Обоснована роль ксенона как компонента сочетанной анестезии при операциях у пациентов с ДЦП.
2. Разработан и внедрен в практику протокол анестезии на основе ксенона в качестве единственного ингаляционного анестетика и в комбинации с севофлураном в сочетании с эпидуральной блокадой у пациентов с церебральным параличом.
3. Сформулированы критерии выбора метода анестезии с применением ксенона у детей с церебральным параличом
4. На основании изученных параметров центральной гемодинамики, свидетельствующих о кардиостимулирующем влиянии ксенона, усовершенствована тактика интраоперационной инфузионной поддержки при различных методиках анестезии с применением ксенона и эпидуральной блокады.
5. Оптимизирована методика проведения ИВЛ при различных видах анестезии на основе ксенона, исходя из полученных данных влияния ксенона на показатели инспираторного давления и дыхательный объем.
6. Усовершенствованы подходы к предоперационной профилактике тошноты и рвоты после анестезии на основе ксенона.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады является безопасной методикой при оперативных вмешательствах на нижних конечностях у детей с церебральным параличом, обеспечивает достаточное обезболивание и защиту от хирургической агрессии.

2. Ксенон в качестве единственного ингаляционного анестетика и в сочетании с севофлураном обеспечивает стабильную гемодинамику на всех этапах анестезии и нивелирует негативное влияние севофлурана и эпидуральной блокады на гемодинамику.
3. Ингаляционный анестетик ксенон оказывает существенное влияние на респираторные параметры у детей, что требует изменения настроек режима ИВЛ.
4. Ксенон повышает риск развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты у детей с церебральным параличом, что требует коррекции подходов к профилактике этого состояния.
5. Анестезия на основе ксенона не оказывает значимого влияния на когнитивные функции у детей с церебральным параличом.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов исследования обеспечена тщательным планированием всех этапов исследования, достаточной выборкой участников, однородностью исследуемых групп пациентов по основным характеристикам, выбором методов статистического анализа, соответствующих характеру оцениваемых данных. Методы сбора и обработки первичных данных соответствовали поставленным задачам исследования. Оценка клинических данных проводилась согласно стандартным и общепринятым методикам. Лабораторные и инструментальные исследования проводились на сертифицированной аппаратуре.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение. Методики сочетанной анестезии на основе ксенона в сочетании с эпидуральной блокадой внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, а также в работу отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ. Издано учебно-методическое пособие «Сочетанная анестезия ксеноном у пациентов с детским церебральным параличом» под редакцией А.В. Диордиева, В.В. Лазарева, Т.Т. Батышевой, которое используется в программе последипломного обучения на кафедре детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО РНИМУ.

Методология и методы исследования. Теоретической основой диссертационного исследования стали работы, в которых изучались проблемы анестезиологического обеспечения у пациентов с ДЦП, аспекты применения анестезии ксеноном, исследования молекулярных механизмов воздействия ксенона на ЦНС. Для достижения цели диссертационного исследования использовались как общенаучные методы познания, так и специальные - клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования. Для оценки значимости полученных результатов использовались методы статистического анализа данных.

Апробация работы. Основные положения и результаты работы доложены на Российском конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия, V Михельсоновские чтения» 07-10 октября 2017 года; VII Всероссийской научно-практической конференции «Неотложная детская хирургия и травматология» 14-16 февраля 2019 года; 1 Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов, X Всероссийском междисциплинарном научно-практическом Конгрессе с международным участием "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия" 28-30 октября 2019 года; XIX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР 2020), 25-27 октября 2020 года; 2 Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов, VII Михельсоновских чтениях 16-18 апреля 2021 года.

Личный вклад автора. Вклад автора в исследование является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования - планировании исследования и разработке его дизайна, постановке и реализации его целей и задач, разработке протоколов исследования, освоении и внедрении его методик, сборе и статистическом анализе полученных данных, формулировке выводов и результатов исследования, публикации их в виде научных статей и докладов. Автор также принимала непосредственное участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует шифру специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, отрасли наук – медицинские науки, а именно области исследований - разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе в рецензируемых журналах – 5:

1. Адкина, Е.А. Первый опыт применения анестезии ксеноном у больных с детским церебральным параличом / Е.А. Адкина, В.В. Лазарев, Т.Т. Батышева и др. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.6. – №4. – С. 67–77.
2. Адкина, Е.А. Нутритивный статус у пациентов с детским церебральным параличом в периоперационном периоде с точки зрения анестезиолога / Т.Т. Батышева, Е.А. Адкина, А.В. Диордиев и др. // Детская и подростковая реабилитация. 2018. – №4. – С. 21–30.
3. Адкина, Е.А., Безопасная и комфортная анестезия у детей с церебральным параличом во время нейрорентгенологических исследований / Т.Т. Батышева, Е.С. Яковлева, А.В. Диордиев, Е.А. Адкина и др. // Детская и подростковая реабилитация. 2018. – № 3. – С. 5–13.

4. Адкина, Е.А. Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом / Е.А. Адкина, В.Л. Айзенберг, Е.С. Яковлева и др. // Общая реаниматология – 2020. – №1. – С. 45–58. DOI: /10.15360/1813-9779-2020-1-45-58

5. Адкина, Е.А. Алгоритм выбора анестезии (седации) для обеспечения магнитно-резонансной томографии у пациентов с неврологической патологией / Е.С. Яковлева, А.В. Диордиев, Е.А. Адкина и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №6. – С. 23-29. DOI:/10.17116/anaesthesiology202006123

6. Адкина, Е.А. Опыт применения анестезии ксеноном у больных детским церебральным параличом / Е.А. Адкина, Т.Т. Батышева, А.В. Диордиев и др. // Юбилейная научно-образовательная конференция «Современные проблемы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» Тезисы докладов – 2017. – С. 4–5.

7. Адкина, Е.А. Комбинированная анестезия на основе эпидуральной блокады и ксенона у детей с церебральным параличом / Е.А. Адкина, А.В. Диордиев, Е.С. Яковлева и др. // IX Всероссийский междисциплинарный научно-практический Конгресс с международным участием «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» V Михельсоновские чтения. Сборник материалов – 2017 – С. 108–110.

8. Адкина, Е.А. Влияние анестезии ксеноном на когнитивные функции у детей с церебральным параличом / Т.Т. Батышева, Е.А. Адкина, А.В. Диордиев и др. // Второй Национальный Междисциплинарный Конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» Сборник материалов. – 2017 – С.17.

9. Адкина Е.А. Течение восстановительного и раннего посленаркозного периода анестезии на основе ксенона у детей с церебральным параличом / Е.А. Адкина, А.В. Диордиев, В.В. Лазарев и др. // XIX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020). Сборник тезисов – электронное издание. СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье». – 2020 –с. 8. – URL: <https://congressfar.ru/assets/materials2020.pdf>

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 167 источников, из них 33 отечественных и 134 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 11 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о детском церебральном параличе

Детский церебральный паралич - группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленных непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развития головного мозга у плода или новорожденного ребёнка [21]. Патофизиологическим субстратом ДЦП является поражение головного мозга, возникающее на ранних этапах его развития, с последующим формированием патологического мышечного тонуса, что приводит к нарушениям функций опорно-двигательного аппарата. Двигательные нарушения при церебральном параличе часто сопровождаются сенсорными, когнитивными, коммуникативными, поведенческими нарушениями, эпилепсией [34, 60, 70, 71, 78].

ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности [9]. Распространенность этой патологии в нашей стране составляет 2-2,5 случая на 1000 доношенных детей [30,104]. Наиболее значимыми факторами риска развития церебрального паралича являются недоношенность, низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность и перинатальная инфекция [30, 60, 71]. Имеется обратная зависимость между массой при рождении, гестационным возрастом и вероятностью последующего развития ДЦП: распространенность колеблется от 90 случаев на 1000 выживших новорожденных с весом менее 1000 г до 1,5 случаев на 1000 для детей, рожденных с массой тела 2500 г и более [60]. По другим данным, у недоношенных детей с массой менее 1500 г церебральный паралич развивается в 5-15% случаев, у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении – в 25-50% случаев [130]. По мнению отдельных авторов [69], в результате совершенствования технологий выхаживания недоношенных новорожденных повышается их выживаемость, однако при этом увеличивается распространенность ДЦП у детей, имевших низкую и экстремально низкую массу тела при рождении. Таким образом, доля пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича в общей структуре этой нозологии увеличивается, главным образом, за счёт глубоконедоношенных детей.

1.1.1. Классификация ДЦП. Клиническая картина

Существуют различные классификации ДЦП, учитывающие тип и распространенность двигательных нарушений. Согласно классификации К.А. Семеновой (1978), повсеместно принятой в нашей стране, формы ДЦП подразделяются на гемипаретическую, атонически-астатическую, гиперкинетическую, спастическую диплегию, двойную гемиплегию [31]

Согласно МКБ-10, ДЦП имеет следующую классификацию: G80.0 - Спастический церебральный паралич; G80.1 - Спастическая диплегия; G80.2 - Детская гемиплегия; G80.3 - Дискинетический церебральный паралич; G80.4 - Атаксический церебральный паралич; G80.8 - Другой вид детского церебрального паралича

Наиболее широкое применение в международной клинической практике нашла классификация ДЦП по степени функциональных нарушений - Gross Motor Function Classification System (Система классификации больших моторных функций (1997)) [21]. Эта шкала оценивает клиническую форму ДЦП согласно возможностям самостоятельного передвижения.

Почти все дети с церебральным параличом, помимо расстройств движения, имеют сопутствующие нарушения функционирования ЦНС [70]. Наиболее распространенными нарушениями являются когнитивный дефицит, расстройства со стороны органов чувств, судороги, нарушения коммуникации, поведенческие или эмоциональные проблемы. Примерно две трети детей с церебральным параличом имеют умственную отсталость. У большинства пациентов с сохранным интеллектом, тем не менее, отмечаются нарушения познавательной деятельности, что отрицательно влияет на процессы обучения [25]. В среднем, когнитивный дефицит составляет 27,3% относительно возрастных норм, при этом преимущественно страдают внимание, мышление и конструктивный праксис [3]. Среди детей с церебральным параличом и умственной отсталостью примерно у 15% наблюдается легкая степень отсталости, у 35% - умеренная и у 50% - тяжелая [136]. В целом, чем более выражена степень моторной дисфункции по GMFCS, тем выше вероятность неврологического дефицита и когнитивных нарушений [146].

Сенсорная недостаточность включает в себя как нарушения зрения, так и снижение слуха. Зрительная патология включает в себя дефекты рефракции, амблиопию, нистагм и нарушения остроты зрения. Косоглазие встречается более чем у половины детей с церебральным параличом. Тугоухость встречается примерно у 10% детей, преимущественно у тех, чья инвалидность связана с перинатальной инфекцией ЦНС. Нарушения коммуникативных функций у детей с церебральным параличом включают речевой дефицит, дизартрию и проблемы с пониманием обращенной речи. Расстройства речи часто идут рука об руку с когнитивными нарушениями.

Приблизительно у одной трети детей с церебральным параличом развивается эпилепсия [34]. Наиболее часто судорожный синдром отмечается при спастической гемиплегии, варьируя от 55% до 72%, и реже всего при хореоатетозе и атаксических формах ЦП (23%). В большинстве случаев манифестация судорог при ЦП происходит в течение

первых двух лет жизни. Как и в целом в популяции, преобладают тонико-клонические и парциальные судорожные припадки [34].

1.2. Пациент с детским церебральным параличом с точки зрения анестезиолога

Значительный прогресс медицинских технологий, эволюция отношения общества к людям с ограниченными возможностями привели к изменению характера медицинской помощи пациентам с ДЦП. Паллиативное лечение, предполагающее, прежде всего, уход за пациентом и поддержание физиологических функций организма, сменилось на более активные, интервенционные методики, направленные на расширение двигательных и интеллектуальных возможностей детей с ЦП, что способствует их полноценной социализации. Ортопедические вмешательства, проводимые с целью устранения деформаций конечностей и ограничения их подвижности, являются важным компонентом реабилитационных мероприятий у пациентов с ДЦП, поскольку позволяют увеличить спектр движений в конечностях, расширить диапазон реабилитационных процедур и техник, а в результате - повысить двигательные возможности пациента, улучшить его навыки самообслуживания и социализацию, облегчить уход за ним [55, 162]. Как следствие, участие анестезиологов в лечении пациентов с ЦП, особенно детей, в последние десятилетия значительно возросло.

Клинико-морфологические характеристики пациентов с ДЦП создают определенные сложности для проведения анестезиологического пособия. Скелетные деформации, сколиоз, мышечная ригидность, тугоподвижность и контрактуры суставов могут препятствовать правильному положению пациента во время интубации или помешать масочной вентиляции и поддержанию проходимости дыхательных путей [133]. Длительное нахождение тела пациента в одном положении во время операции способствует формированию пролежней и мацерации мягких тканей. В послеоперационном периоде вынужденное нахождение конечности в гипсовой повязке при наличии мышечной спастичности может провоцировать болевой синдром и стать поистине мучительным для пациента [125].

Неврологическая патология у пациентов с ДЦП создает целый ряд проблем для работы анестезиолога [128, 133, 146, 160, 162, 163]. Коммуникативные и поведенческие сложности, особенно у невербальных пациентов и при наличии умственной отсталости, препятствуют сотрудничеству с ними медицинского персонала, затрудняют обеспечение венозного доступа и индукцию анестезии [146, 162]. В послеоперационном периоде часто возникают трудности в определении интенсивности боли у таких пациентов, что приводит к ее недооценке и недостаточному обезболиванию [128, 133]. Когнитивные нарушения, незнакомая и пугающая обстановка в отсутствие близких людей, осуществляющих уход за

пациентом, создают психотравмирующую ситуацию и способствуют развитию психомоторного возбуждения [115, 146, 162].

Сопутствующая эпилепсия требует длительного назначения противосудорожной терапии [34]. Известно, что препараты вальпроевой кислоты могут угнетать продукцию тромбоцитов и их функции, что приводит к тромбоцитопении и может стать причиной интраоперационного кровотечения [146, 162]. Карбамазепин вызывает индукцию печеночных ферментов, что влияет на фармакокинетику препаратов для общей анестезии [163]. Имеются данные, что общая анестезия у пациентов с эпилепсией может увеличивать частоту и продолжительность судорог и даже провоцировать эпилептический статус. В исследовании Wass et al. [160] отмечается, что частота периоперационных судорог была значительно выше у лиц с ранее отмечавшимися судорожными приступами, чем у пациентов без судорог в анамнезе (5,3% против 2,2%).

Помимо поражения опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы, пациенты с ДЦП имеют целый ряд сопутствующей органной патологии, которая может явиться причиной периоперационных осложнений и должна учитываться при планировании тактики анестезиологического пособия [112, 146, 160].

1.2.1. Полость рта и глотки

У пациентов с церебральным параличом часто отмечаются нарушения формирования лицевого скелета и зубочелюстного аппарата, тугоподвижность в височно-нижнечелюстном суставе, что может вызвать трудности при проведении ларингоскопии и обеспечении проходимости верхних дыхательных путей. Гиперсаливация, также характерная для этих пациентов, может приводить к микроаспирации и хроническим респираторным нарушениям [112, 124]

1.2.2. Дыхательная система

Аномалии строения дыхательных путей, узость их просвета, повышенный или сниженный тонус мышц глотки, гортани и бронхов, а также дыхательной мускулатуры, повышенная восприимчивость пациента к седативным препаратам могут сыграть роль в возникновении гиповентиляции или обструкции дыхательных путей [124]. Тяжелый сколиоз также может привести к рестриктивному поражению лёгких, которое уменьшает функциональные резервы дыхательной системы во время анестезии и вентиляции пациентов [133]. У больных с ДЦП отмечается склонность к ларинго- и бронхоспазмам, избыточная бронхиальная секреция, хронические инфекции дыхательных путей, сниженный кашлевой рефлекс, [112, 146], что может вызвать трудности при отлучении от аппаратного дыхания и послужить причиной для продленной ИВЛ в послеоперационном периоде [124]

1.2.3. Сердечно-сосудистая система

Как правило, дети с церебральным параличом не имеют нарушений формирования сердца, и частота врожденных пороков сердца у них не выше, чем в среднем в популяции. Однако в связи с малоподвижностью и гиповолемией, эти пациенты имеют ограниченный физиологический резерв системы кровообращения и сниженные компенсаторные возможности для поддержания адекватной гемодинамики [112]. Также пациентов с церебральным параличом отличает незрелость вегетативной регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса [164]. Исследования центральной гемодинамики [2], проведенные в покое и после физической нагрузки, показали, что дети в возрасте от 3 до 8 лет имеют гипердинамический тип кровообращения, проявляющийся в повышенном сердечном выбросе при отсутствии физической нагрузки. Авторы исследования связывают гипердинамическую реакцию сердечно-сосудистой системы с повышенными метаболическими потребностями спазмированной скелетной мускулатуры. У детей старше 8 лет отмечалось снижение функциональных резервов системы кровообращения, что проявлялось в отсроченном восстановлении параметров гемодинамики после физической нагрузки и тахикардии даже в покое. Наиболее выраженные гемодинамические нарушения характерны для пациентов с высоким уровнем ограничения подвижности по GMFCS.

На функционирование системы кровообращения у пациентов с церебральным параличом также может оказывать влияние мышечная спастичность, которая вызывает локальное нарушение венозного возврата от нижних конечностей, что приводит к снижению сердечного выброса [76, 112]. Во время операции в результате воздействия препаратов для общей и эпидуральной анестезии возникает миорелаксация и симпатическая блокада сосудистого тонуса, что вызывает увеличение ёмкости сосудистого русла при неизменном ОЦК и усугубляет гиповолемию [18, 78].

Препараты для седации, общей и регионарной анестезии на фоне исходных функциональных нарушений системы кровообращения могут вызывать избыточную вазодилатацию и гипотензию во время оперативного вмешательства [128]. Артериальная гипотензия и брадикардия являются типичными осложнениями общей анестезии у пациентов с церебральным параличом. Как показало интраоперационное исследование центральной гемодинамики [2], самые значительные ее изменения выявляются у больных с выраженным дефицитом моторных функций.

1.2.4. Желудочно-кишечный тракт

Пациенты с ДЦП часто имеют сопутствующие заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь широко распространена у детей с церебральным параличом, ей подвержено около 75% больных [65,

135]. Типичными клиническими признаками ГЭРБ являются частая рвота и срыгивания, которые могут приводить к значительным потерям пищи и жидкостей. Частые срыгивания, даже небольшими объемами пищи, могут служить причиной хронической легочной аспирации и развития аспирационной пневмонии в послеоперационном периоде. Также у детей с ЦП повышен риск возникновения послеоперационной тошноты и рвоты [100].

1.2.5. Физическое развитие и нутритивный статус

Нарушения со стороны ЖКТ и нервной системы приводят к нутритивной недостаточности, которая встречается у 46-90% пациентов с ДЦП, и, как и другие расстройства, коррелирует с тяжестью двигательных нарушений. Дефицит массы тела является одной из причин самого частого интраоперационного осложнения – гипотермии [112]. Риск гипотермии часто недооценивается во время хирургических процедур. Интраоперационная гипотермия может привести к периферической вазоконстрикции и дисфункции нейтрофилов [57], что существенно снижает реакцию иммунной системы на инфекцию и увеличивает частоту инфекционных хирургических осложнений [92]. Кроме того, гипотермия во время операции отрицательно влияет на систему свертывания крови из-за нарушения функции тромбоцитов и увеличения длительности протромбинового времени и времени свертывания [92].

С учетом вышеизложенного, выбор оптимальной методики и препаратов для анестезиологического обеспечения операций у пациентов с ДЦП является непростой задачей для анестезиолога.

1.3. Эпидуральная анестезия в анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств у детей с церебральным параличом

Несмотря на рутинное использование эпидуральных блокад в анестезиологической практике у взрослых пациентов, детский возраст, как и патология ЦНС, длительное время считались противопоказанием к эпидуральной анестезии. Предубеждения относительно применения нейроаксиальных блокад у детей с церебральным параличом были вызваны дефицитом информации об эффективности и безопасности этих методик у данной группы пациентов, а также недостатком или отсутствием их технического оснащения. Проведение таких исследований [1, 4, 19, 22, 145], а также появление современных наборов для выполнения эпидуральной анестезии, внедрение в практику электронейростимуляции и ультразвуковой визуализации для поиска невральных структур способствовали более широкому внедрению эпидуральной анестезии в практику детских анестезиологов.

В настоящее время около 20% оперативных вмешательств у детей выполняется в условиях сочетанной анестезии с применением регионарных блокад. При этом

нейроаксиальные методы обезболивания составляют 35% от всех применяемых регионарных методик [19].

Сочетание общей и эпидуральной анестезии является оптимальной тактикой анестезиологического обеспечения операций на нижних конечностях у пациентов с ДЦП [17, 78, 125, 129, 145]. Положительные стороны эпидуральной блокады хорошо известны. Благодаря высокоэффективному обезболиванию и миорелаксирующим свойствам, эпидуральная блокада позволяет снизить расход препаратов для общей анестезии, что способствует ускоренному восстановлению сознания и ранней активизации пациента [17, 129]. В послеоперационном периоде эпидуральная анальгезия позволяет обеспечить комфорт пациентам с ЦП без боли и спастического сокращения мышц [17]. Также за счёт устранения периферического вазоспазма улучшается микроциркуляция в анестезируемой области, что способствует более быстрой регенерации тканей [17].

Комбинация общей анестезии и эпидурального обезболивания позволяет проводить у детей с церебральным параличом ортопедохирургические операции высокой степени сложности и травматичности в условиях выраженной антиноцицептивной защиты. Однако у пациентов с ЦП в значительной мере проявляется негативная сторона нейроаксиальных блокад - артериальная гипотензия [17, 18, 145]. Существенным недостатком эпидуральной блокады является отрицательное влияние на гемодинамику, возникающее вследствие симпатолитического эффекта и уменьшения венозного возврата к сердцу и проявляющееся депрессией основных параметров гемодинамики – АД, ОПСС, ударного и сердечного индексов [32]. Препараты для общей анестезии усугубляют отрицательный гемодинамический эффект эпидуральной блокады, снижая сердечный выброс [17, 32]. Поэтому для поддержания адекватной гемодинамики у детей с ЦП приходится использовать большие объемы инфузионной поддержки и коллоидные растворы [17, 18] а подчас и инотропные и вазоактивные препараты [112].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств у детей с ЦП, проблема интраоперационной гипотензии, связанной с отрицательными гемодинамическими эффектами эпидуральной блокады, все ещё остается актуальной.

1.4. Нейротоксичность препаратов для общей анестезии

Одной из главных задач анестезиологического обеспечения является его безопасность для пациента. Современные препараты и методики анестезии обеспечивают качественное интраоперационное обезболивание и стабильное функционирование жизненно важных систем организма, но остается открытым вопрос отсроченных неблагоприятных эффектов анестезии. Одним из таких эффектов является возможное нейротоксическое воздействие

общих анестетиков на развивающуюся ЦНС [39]. Многие авторы связывают послеоперационные когнитивные нарушения, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде, с токсическим воздействием общих анестетиков на ЦНС [75, 95, 97]. Для пациентов с ДЦП как обладателей исходно поврежденной ЦНС, вопрос нейротоксичности общей анестезии еще более актуален, чем для неврологически здоровых детей [3].

Хотя риск возникновения послеоперационной когнитивной дисфункции существует у пациентов любого возраста, но наиболее подвержены ему пациенты в так называемые уязвимые периоды развития ЦНС: ранний детский и пожилой возраст [36, 39, 72, 144, 153]. Развивающийся мозг имеет несколько существенных отличий от мозга взрослого человека. Хотя основные этапы развития мозга происходят внутриутробно, после рождения продолжают процессы дифференцировки нейронов, формирования нейронных связей, образования глиальной ткани и созревания миелиновых оболочек [26].

Другими факторами риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции являются хирургический стресс-ответ, ишемия мозга в результате гипоперфузии или гипоксемии, повторные оперативные вмешательства, инфекционные осложнения, полипрагмазия, недостаточная или избыточная глубина угнетения сознания [144, 148]. Важным фактором оказалось наличие когнитивных нарушений до операции [46, 72, 106].

Исследования последних 10-15 лет показывают, что все широко применяемые общие анестетики способны вызвать нейроапоптоз и другие нейродегенеративные изменения в ЦНС лабораторных животных, в т.ч. приматов, в критические периоды развития мозга [48, 62, 101, 102, 116, 167]. Молекулярные механизмы воздействия анестезии на ЦНС достаточно активно изучаются [39, 54, 77, 132]. В настоящее время известно, что препараты для анестезии влияют на ГАМК-ергическую передачу, NMDA-рецепторы, Н-холинорецепторы, регулируют возбудимость ионных каналов и различные механизмы внутриклеточной передачи импульсов [54]. Галогенсодержащие анестетики, а также бензодиазепины и барбитураты, являются агонистами ГАМК_A рецепторов, тогда как газообразные анестетики и кетамин являются блокаторами NMDA-рецепторов [77]. Пропофол воздействует как на ГАМК-ергические, так и на NMDA-рецепторы [39]. Другими точками приложения общих анестетиков являются глициновые рецепторы и калиевые каналы [54, 77]. ГАМК_A и NMDA-рецепторы участвуют в процессах обучения и памяти, поэтому воздействие на них токсичных агентов в теоретической модели способно вызвать когнитивные нарушения [102]. Однако в большинстве исследований на животных изучалась связь анестезии и морфологических изменений в нервной ткани, а не изменений высших психических функций [62, 99, 101, 116, 119].

Так, кетамин и закись азота в исследованиях на грызунах показали способность усиливать процессы нейроапоптоза, изофлюран вызывает выраженную нейродегенерацию в коре и гиппокампе головного мозга, а закись азота и мидазолам усиливали эти проявления [101,102]. После анестезии изофлюраном у крысят отмечались поведенческие нарушения и снижение обучаемости в течение 4-х недель [167]. Схожими эффектами в исследованиях на животных обладали другие парообразующие анестетики [56, 99, 157]. Как было показано, важен не только анестетический агент, но также длительность и кратность его экспозиции [38, 116]. При этом большее значение имеет суммарная длительность воздействия анестетика, чем кратность его применения.

Исследования, проведенные на наиболее близкой к человеку модели – высших приматах, показали длительное расстройство обучаемости и поведенческие нарушения у макак-резус, а также морфологические изменения в ЦНС, аналогичные тем, что были получены в экспериментах на грызунах [37, 62, 116, 129, 134].

Несмотря на доказательства нейротоксичности препаратов для общей анестезии, остается открытым вопрос, насколько справедливы данные, полученные в исследованиях на животных, для ЦНС человека [26, 68, 105]. Для таких сомнений есть все основания. Известно, что лекарственные препараты обладают различным уровнем токсичности у разных биологических видов, поэтому результаты, полученные в экспериментах на животных, не могут быть механистически перенесены на человека. К тому же, те этапы развития мозга, которые у грызунов и приматов протекают постнатально, у человека происходят еще внутриутробно. Наконец, неясно, имеют ли клиническое значение те морфологические изменения, которые были выявлены в мозге животных после воздействия анестетиков. Ведь апоптоз нейронов является нормальным и непрерывным процессом, характерным для развивающейся ЦНС. Но, даже признавая потенциальную нейротоксичность анестетиков, необходимо было установить клиническое влияние общей анестезии на когнитивные функции в отдаленной перспективе.

Таким образом, для подтверждения отрицательного влияния общих анестетиков на ЦНС человека возникла необходимость проведения клинических исследований по воздействию общей анестезии на когнитивные функции у людей в разные возрастные периоды. Ретроспективные когортные исследования показали, что многократное применение общей анестезии у детей младше 3-4 лет было связано с трудностями в обучении и успеваемостью в детском и подростковом возрасте [75, 94, 162]. С другой стороны, однократное кратковременное воздействие анестетиков у детей в возрасте до 3 лет не было связано с нейрокогнитивными или поведенческими нарушениями [85, 94]. В двух проспективных клинических исследованиях изучалось влияние однократного воздействия

общего анестетика в раннем возрасте на последующее нервно-психическое развитие. Исследование GAS [64], сравнивающее общую анестезию при операции грыжесечения в возрасте 2 лет со спинальной анестезией при бодрствовании пациента, показало, что при общей анестезии риск возникновения когнитивных нарушений не выше, чем при спинальной. Исследование PANDA, оценивающее нервно-психическое развитие после перенесенной общей анестезии, также не выявило значительных когнитивных, поведенческих и мнестических отличий у детей 8–15 лет, подвергшихся воздействию общей анестезии в раннем детстве, от их братьев и сестер [153]. В исследовании клиники Мейо (MASK) [159] изучались отдаленные результаты воздействия анестезии, перенесенной в возрасте до 3-х лет, на обучаемость и поведение. У детей, однократно подвергшихся общей анестезии, в дальнейшем не было никаких различий в обучаемости и поведении с детьми, которые не переносили анестезию. Но у детей, перенесших общую анестезию более одного раза, чаще отмечались трудности с дисциплиной, поведением и усвоением учебного материала [161].

Таким образом, исследования GAS, PANDA и MASK показали, что однократная анестезия длительностью до 1 часа не оказывает влияния на когнитивные и поведенческие функции у детей [156]. Однако эти результаты не исключают того, что длительное повторное воздействие анестетика может нанести вред развивающемуся мозгу.

Помимо возрастных характеристик, для развития послеоперационной когнитивной дисфункции имеет значение исходный когнитивный статус пациента. В нескольких исследованиях показано, что у пожилых пациентов с уже существующими когнитивными нарушениями в послеоперационном периоде происходит нарастание когнитивного дефицита, часто носящее необратимый характер [72, 106]. Несмотря на то, что беспокойство вызывает по большей части влияние анестетиков на развивающуюся ЦНС, исследований влияния анестезии на исходно скомпрометированные когнитивные функции у детей практически нет.

При церебральном параличе, помимо повреждения белого и серого вещества и глии, отмечается замедленное по сравнению с неповрежденной ЦНС созревание структур мозга [95, 123]. Исходя из этого, можно предположить, что проблема нейротоксичности общих анестетиков для пациентов с ДЦП еще более актуальна, чем для неврологически здоровых детей, т.к. их ЦНС еще более уязвима для нейротоксических воздействий, следовательно, риск развития или усугубления когнитивной дисфункции у них выше. Учитывая трудности в освоении новых навыков, которые испытывают дети с ЦП, возможный их регресс после анестезии является крайне нежелательным.

Таким образом, несмотря на огромное количество проведенных исследований, как экспериментальных, так и клинических, до сих пор остается неясно, действительно ли

нейротоксичность общих анестетиков, подтвержденная экспериментальным путем, является значимым фактором развития когнитивной дисфункции. Однако имеющиеся данные нельзя игнорировать, и они вызывают обеспокоенность анестезиологического сообщества.

1.5. Свойства анестезии ксеноном

Ксенон – инертный газ, химический элемент с номером 54 в периодической таблице химических элементов. Это одноатомный газ с атомной массой 131,29 г/моль. Плотностью его составляет 5,89 г/л, что в 4,9 раза выше плотности воздуха. Как и у других инертных газов, его внешняя оболочка полностью заполнена электронами, следовательно, ксенон имеет низкую склонность к присоединению или отдаче электронов, что делает маловероятным образование ковалентных связей, т.е. вступление ксенона в химические реакции. Ксенон не имеет цвета, вкуса и запаха. Это чрезвычайно редкий в земной атмосфере элемент, его содержание в атмосферном воздухе не превышает 0,0000087%. Ксенон получают путем фракционирования атмосферного воздуха, что в связи с необходимостью переработки огромных объемов воздуха делает анестезию ксеноном очень дорогой [13, 96, 141].

Анестетические свойства ксенона были открыты еще в 1898 году. Однако экспериментальные исследования ксенона как анестетика начались лишь в 40-е годы прошлого столетия, и вскоре были прекращены вследствие дороговизны этого газа и отсутствия специального оборудования для работы с ним по закрытому контуру. В 90-е годы, благодаря работам Бурова Н.Е., анестезия ксеноном в России получила свое второе рождение [11-14]. В 1999 году ксенон был внесен в фармакопейный справочник как средство для наркоза и разрешен для проведения общей анестезии у пациентов старше 18 лет. В 2014 году в результате исследования безопасности и эффективности анестезии ксеноном у детей, проведенного Багаевым В.Г. [5-8, 15], ксенон в нашей стране впервые в мире получил официальное разрешение к применению у детей старше 1 года.

Интерес к ксенону со стороны анестезиологов вызван тем, что этот инертный газ среди всех препаратов для анестезии наиболее близок к понятию идеального анестетика [24, 122]. Ксенон стабилен, химически инертен, не взрывоопасен, негорюч, безвреден для окружающей среды. Этот анестетик имеет самый низкий коэффициент распределения газ/кровь, обладает анестезирующими и анальгезирующими свойствами, не имеет неприятного вкуса и запаха, не оказывает раздражающее действие на дыхательные пути, не вызывает депрессию гемодинамики, не имеет долгосрочных побочных эффектов при длительном или многократном воздействии, его воздействие на ЦНС легко обратимо без использования антагонистов, не вступает в реакции биотрансформации, не образует

метаболитов, выводится из организма в неизмененном виде, не обладает общей и органоспецифической токсичностью [24, 88].

1.5.1. Механизм действия ксенона

Поскольку ксенон химически инертен, вызывает интерес механизм его анестетического действия. Считается, что ксенон, как и все общие анестетики, вызывает состояние общей анестезии путем связывания с белковыми рецепторами клеточных мембран нейронов [44, 66, 122]. Хотя, как было сказано выше, ксенон из-за неспособности отдавать или присоединять электроны является химически инертным. В обычных условиях ксенон не вступает в химические реакции и не образует ковалентные связи с другими атомами. Однако при этом из-за высокой поляризуемости ксенон способен образовывать диполи с молекулами воды и аминокислотными остатками с помощью дисперсионных сил, тем самым изменяя конфигурации белков. Эти связи из-за гидрофобности ксенона являются нестойкими и при снижении парциального давления ксенона в крови быстро разрываются, при этом молекулы аминокислот в составе нейрональных рецепторов принимают свою прежнюю конфигурацию [114, 122, 132]. Этим объясняется быстрое восстановление сознания после анестезии ксеноном и отсутствие долговременных посленаркозных когнитивных нарушений.

Основной точкой приложения ксенона в ЦНС является NMDA-подтип глутаматных рецепторов нейронов [24, 27, 36, 44, 77, 88]. Поскольку глутаматные NMDA-рецепторы имеют ключевое значение как для анестезии, так и для острого неврологического повреждения, клиническое применение ксенона включает как общую анестезию, так и нейропротекцию [24, 88, 122, 139].

Исследования также показали, что ксенон при парциальном давлении 40-50 кПа оказывает значительное ингибирующее действие на Н-холинорецепторы [88]. Ксенон практически не влияет на ГАМК-рецепторы, которые довольно чувствительны к ряду других ингаляционных анестетиков [77].

1.5.2. Анестетические и анальгетические свойства ксенона

Ксенон имеет самый низкий среди всех ингаляционных анестетиков коэффициент распределения газ/кровь, равный 0,115, что значительно ниже, чем у изофлюрана или севофлурана [24, 83, 88], благодаря чему при анестезии ксеноном самое короткое время утраты сознания при индукции [126]. Также анестезия ксеноном характеризуется самым быстрым восстановлением сознания и минимальной длительностью периода до экстубации [59, 93, 110, 152], причем время восстановления сознания не зависит от длительности анестезии [81]. Также есть данные, свидетельствующие о более быстром восстановлении когнитивных функций после анестезии ксеноном [49].

Ксенон проявил себя как препарат с выраженными гипнотическими свойствами [44, 96]. Глубина угнетения сознания при анестезии ксеноном, по мнению многих авторов, является достаточной для проведения обширных оперативных вмешательств. Но известно, что BIS-мониторинг не подходит для оценки глубины угнетения сознания, вызванной кетамином и закисью азота, которые, как и ксенон, воздействуют на NMDA-рецепторы [90]. Однако в ряде работ [73, 80, 109] было показано, что BIS-мониторинг при анестезии ксеноном отражает дозозависимое угнетение сознания и может быть использован для контроля его глубины при анестезии ксеноном. В ряде исследований отмечается несоответствие между показателями BIS-мониторинга и клиническим течением анестезии на этапах индукции анестезии и пробуждения [16, 29, 109], при этом на этапе поддержания анестезии BIS -мониторинг достоверно отображал глубину угнетения сознания [73]. Авторы предположили, что, поскольку показатель BIS представляет собой среднее значение за предыдущие 60 с, показания монитора могут отставать от клинической картины восстановления сознания, т.к. пробуждение при анестезии ксеноном происходит очень быстро.

По данным исследования ксеноновой анестезии у детей, проведенного Багаевым В.Г., клиническая картина анестезии ксеноном у детей соответствует показателям биспектрального индекса, и ее глубина может быть адекватно оценена с помощью BIS-мониторинга на всех этапах анестезии [5, 7]. В исследовании S.Devroe [67] ксенон в концентрации 50-65% в сочетании со следовыми концентрациями паров севофлурана обеспечивал надежную глубину угнетения сознания как по показателям биспектрального индекса, так и по клиническим признакам.

Данные по анальгетическим свойствам ксенона противоречивы. В большинстве исследований анестезии у взрослых пациентов ксенон показал свои анальгетические свойства в концентрации, равной 1 МАК, недостаточными для операций в условиях моноанестезии, что требовало усиления антиноцицептивного эффекта препаратами опиоидного ряда [16, 20]. Но по другим данным, ксенон обладает достаточной анальгетической мощностью для проведения крупных полостных операций без использования опиоидных анальгетиков [10, 14].

МАК ксенона достаточно велика и составляет, по разным данным, от 63 до 71%, что не позволяет использовать ксенон в смеси с высоким процентным содержанием кислорода. Высокая МАК ксенона ограничивает содержание кислорода во вдыхаемой газонаркотической смеси концентрацией 30-37%, создавая тем самым узкий терапевтический диапазон между гипоксемией и неадекватной анестезией.

Поскольку мировой опыт применения ксенона в педиатрической анестезиологии ограничен, МАК ксенона у детей достоверно не известна. В исследованиях у детей, где ксенон применялся в концентрации 60-70%, он продемонстрировал недостаточную анальгетическую активность [8]. По аналогии с другими анестетиками, можно предположить, что МАК ксенона у детей выше, чем у взрослых, в связи с большим объемом распределения. Согласно данным регрессионного анализа, проведенного W. Mapleson (1996) на основе сравнения мощностей различных анестетиков, теоретически МАК ксенона у детей старше 1 года составляет 92% [120]. Как следствие, ксенон может использоваться у детей только в субанестетических концентрациях, недостаточных для создания адекватной анальгезии. Поэтому для достижения достаточного уровня обезболивания ксенон необходимо комбинировать с другим препаратом или методикой анестезии [67].

Таким образом, в этом аспекте ксенон не соответствует представлениям об идеальном анестетике, который должен вызывать выраженную анальгезию в малых концентрациях.

1.5.3. Влияние ксенона на систему дыхания и параметры ИВЛ

Данные о влиянии ксенона на дыхательную систему в работах отечественных авторов немногочисленны. Упоминается, что ксенон не вызывает депрессию дыхательного центра, уменьшает частоту дыхания, увеличивает дыхательный объем при неизменном МОД [12, 14]. При этом в литературе практически не встречается упоминаний о влиянии ксенона на параметры искусственной вентиляции легких, и по умолчанию принято считать, что этого влияния нет или оно не имеет большого клинического значения. Однако это не совсем так. Ксенон, действительно, не влияет на тонус мускулатуры верхних дыхательных путей и бронхов, и тем самым не провоцирует развитие ларинго- и бронхоспазма. Также не отмечено отрицательного влияния этого газа на вентиляционно-перфузионные соотношения в легких и на легочный кровоток. Но газ ксенон имеет физические характеристики, значительно отличающие его от атмосферного воздуха и от кислорода. Плотность ксенона в 4,9 раза выше плотности воздуха, а динамическая вязкость ксенона выше, чем воздуха, всего на 25%. Поэтому число Рейнольдса, определяющее ламинарный или турбулентный характер потока, у ксенона значительно выше, чем у воздуха. Критическим значением числа Рейнольдса, после которого ламинарный поток газа переходит в турбулентный, является значение 2300 [138]. В обычных условиях поток газа в дистальных отделах дыхательных путей является ламинарным из-за увеличения общей площади поперечного сечения, что приводит к снижению скорости газа. Но при ингаляции плотной ксенон-кислородной смеси зона перехода турбулентного потока в ламинарный смещается дистально, и в зонах бифуркации бронхов поток газа остается турбулентным, что приводит к возрастанию аэродинамического сопротивления дыхательных путей [50, 138]. Повышение аэродинамического сопротивления

дыхательных путей особенно выражено при диаметре просвета менее 4 мм за счет увеличения линейной скорости потока [50].

Способность ксенона повышать аэродинамическое сопротивление была убедительно показана в экспериментах на животных [43, 50, 165]: сопротивление на вдохе и пиковое давление на вдохе у собак и свиней были достоверно выше при ингаляциях ксенон-кислородной смесью, чем при ингаляциях кислородом и азотно-кислородной смесью. Моделируемый бронхоспазм приводил к еще более значительным изменениям реологии ксенон-кислородной смеси [50]. Хотя авторы данной работы указывают, что подобные изменения реологии газовой смеси возникают при содержании в ней ксенона 50% и выше, в работе Rueckoldt [138] значительное возрастание пикового давления на вдохе (у отдельных испытуемых - на 10 см H₂O) отмечалось уже при 33% ксенона. При этом никаких нарушений газообмена и легочного кровотока ни в одной из работ отмечено не было.

Недавнее исследование механики легких и аэрации при ингаляции ксенон-кислородной смеси, проведенное на здоровых добровольцах, показало, что увеличение пикового давления на вдохе происходит лишь за счет повышения аэродинамического сопротивления дыхательных путей [142]. Ни трансторакальное, ни внутриальвеолярное давление при этом не повышаются, значит, не повышается и риск баротравмы при вентилиции ксеноном. Таким образом, некоторое повышение давления и сопротивления дыхательных путей при ингаляции ксенон-кислородной смеси не оказывает отрицательного влияния на механику легких, не способствует баротравме, но может играть определенную роль при бронхоспазме.

1.5.4. Органотоксичность и органозащитные свойства ксенона

В связи с химической инертностью, ксенон не подвергается биотрансформации и выводится из организма в неизмененном виде, и, соответственно, не обладает органной токсичностью.

В многочисленных исследованиях ксенон показал не только отсутствие токсичности, но и органопротективные свойства [89, 132, 137, 149, 166]. Наиболее изученными являются кардио- и нейропротективные свойства анестезии ксеноном, что позволило рекомендовать его для применения в анестезиологии высокого риска – при кардиохирургических и нейрохирургических вмешательствах [32, 33, 35, 41, 67, 91, 113, 139], а также у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией [96]. В экспериментах было показано, что ксенон оказывает кардио- и нейропротективные эффекты уже в субанестетических концентрациях (0,25-0,5 МАК) [87], в том числе и в комбинации с другими ингаляционными анестетиками, с сохранением его положительного влияния на гемодинамику и ЦНС [117].

Органопротективные свойства ксенона позволяют применять его в терапии острого ишемически-гипоксического повреждения ЦНС у новорожденных после асфиксии [117, 140, 150, 166] и с целью нейро-и кардиопротекции у пациентов после остановки сердца [40,108,122].

1.5.5. Ксенон и течение посленаркозного периода

Для всех общих анестетиков в той или иной мере характерны неблагоприятные явления посленаркозного периода, к которым относятся послеоперационная тошнота и рвота, синдром посленаркозной ажитации, послеоперационная когнитивная дисфункция.

Патофизиологические механизмы синдрома посленаркозной ажитации неизвестны, однако наибольшая частота развития этого синдрома наблюдается у детей при использовании севофлурана. [53, 61, 115]. По данным Al Tmimi и коллег [35], ксенон по сравнению с севофлураном у взрослых пациентов связан с более низким риском развития посленаркозной ажитации. В сравнительном исследовании эффектов анестезии ксеноном и севофлураном у детей, проведенном S.Devroe с соавторами [67], частота и выраженность посленаркозного возбуждения была значительно ниже в группе анестезии ксеноном, чем севофлураном.

По данным экспериментальных исследований, ксенон является ингибитором 5HT₃-рецепторов [154], в связи с чем теоретически должен обладать противорвотными свойствами. Но парадоксальным образом анестезия ксеноном связана со значительным риском развития послеоперационной тошноты и рвоты. По данным метаанализа [111] исследований анестезии ксеноном, ПОТР после использования ксенона развивалась в 34,4% случаев, а при использовании других ингаляционных анестетиков и пропофола – в 19,9% случаев. Авторы метаанализа пришли к выводу, что использование ксенона в качестве агента для общей анестезии было эквивалентно одному баллу при оценке риска развития ПОТР по шкале Апфеля. При этом не было отмечено положительного эффекта от профилактики ПОТР дексаметазоном [74].

В исследовании частоты развития ПОТР после анестезии ксеноном по сравнению с анестезией на основе пропофола [58], ксенон также показал выраженную эметогенную активность - частота возникновения тошноты и рвоты за 24-часовой период составила 66,2% в группе ксенона и 26,8% и в группе пропофола.

1.5.6. Недостатки анестезии ксеноном

Несмотря на многочисленные преимущества, назвать ксенон идеальным анестетиком в полной мере нельзя. Клинически ксеноновая анестезия имеет определенные недостатки. Подобно закиси азота, ксенон может накапливаться в замкнутых полостях, поэтому анестезия ксенона противопоказана при пневмотораксе, буллезной эмфиземе, кишечной

непроходимости и других состояниях, связанных с накоплением газа в закрытых полостях [88]. Высокая МАК ксенона ограничивает концентрацию кислорода и препятствует моноиндукции анестезии ксеноном [120]. Ксенон может также увеличить риск послеоперационной тошноты и рвоты [58,74, 103]. Из-за высокой плотности ксенон повышает сопротивление дыхательных путей и работу дыхания, что может затруднить его использование при бронхообструкции [50, 137, 142].

Но основным препятствием для повсеместного использования анестезии ксеноном является его стоимость, которая обусловлена сложной и дорогостоящей технологией получения этого газа [13]. В 2009 году стоимость ксенона для двухчасовой анестезии была примерно в 30 раз дороже, чем анестезия галогенсодержащими анестетиками, или в 15 раз дороже, чем анестезия пропофолом [44]. Более половины стоимости анестезии составляют заполнение контура, насыщение организма пациента ксеноном и первый час анестезии [44]. Методы экономии ксенона включают использование анестезии с минимальным газотоком по закрытому контуру, использование отдельных наркозно-дыхательных аппаратов для индукции анестезии и поддержания ее на основном этапе [141], сбор отработанной газонаркотической смеси в ксеноновый адсорбер с последующим рециклингом ксенона [13]. И, хотя современные технологии позволяют экономить этот редкий газ, стоимость анестезии ксеноном всё еще остается заметно выше, чем при применении других анестетиков.

1.6. Влияние ксенона на сердечно-сосудистую систему

Отличительной чертой анестезии ксеноном и наиболее значимым ее преимуществом перед другими анестетиками является гемодинамическая стабильность. Еще при самых первых клинических испытаниях анестезии ксеноном в 1951 году S.Cullen and E.Gross отметили отсутствие депрессии гемодинамики и минимальные колебания уровней артериального давления на протяжении всей операции [63]. Дальнейшие многочисленные исследования ксенона, проводимые различными авторами, вызвали практически единодушный отклик о положительном влиянии ксенона на гемодинамику [10, 12, 14, 15, 33, 41, 47, 47, 88, 91, 111, 118]. Во многих исследованиях описана характерная гемодинамическая картина анестезии ксеноном: относительная брадикардия при сохраненном среднем артериальном давлении и сердечном выбросе [111]. В исследованиях, сравнивающих анестезию ксеноном и закисью азота [47, 79], было отмечено, что в ходе анестезии ксеноном параметры центральной гемодинамики оставались практически неизменными. В многоцентровом исследовании Wappler et al. [158] показали, что изофлуран вызывал достоверное снижение сократимости миокарда и угнетение гемодинамики, в то время как ксенон, за исключением снижения частоты сердечных сокращений, не влиял на

параметры гемодинамики. Кроме того, значительно меньше пациентов в группе ксеноновой анестезии нуждались в инотропной поддержке, чем в группе анестезии изофлураном.

В исследовании с участием 160 пациентов оценивались гемодинамические эффекты анестезии ксеноном по сравнению с пропофолом [59]. В то время как систолическое артериальное давление поддерживалось после индукции ксеноном на уровне, близком к исходному, пропофол вызывал значительное постиндукционное снижение давления, которое сохранялось в течение всего периода поддержания общей анестезии.

Также ксенон не оказывал значимого влияния на ОПСС. Сохранение нормальной сократительной способности миокарда и тонуса периферических сосудов приводит к тому, что при анестезии ксеноном значительно реже возникает интраоперационная гипотония и потребность в применении кардиотоников и вазопрессоров [127].

Основные механизмы гемодинамических воздействий ксенона явились предметом изучения как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях. Снижение ЧСС при анестезии ксеноном объясняется как его симпатолитическим эффектом [121], так и активацией парасимпатических влияний на сердечный ритм [86, 98]. Было выяснено, что, в отличие от большинства анестетиков, ксенон не подавляет сократительную способность миокарда. В экспериментах на животных [131, 143, 151] было показано, что ксенон не оказывает значительного влияния на сердечный ритм, давление в левом желудочке, коронарный кровоток, потребление миокардом кислорода, и в целом на эффективность работы сердца. Исследования систолической функции левого желудочка, в том числе с использованием чреспищеводной эхокардиографии и катетера Сван-Ганца [12, 15, 41, 111, 118, 126, 158], показали, что анестезия ксеноном не оказывает отрицательного влияния на сократительную способность миокарда и тем самым способствует сохранению сердечного выброса.

Помимо гемодинамической стабильности, широко изучаются кардиопротективные свойства ксенона [89, 149]. Исследования на животных, включая грызунов, собак и свиней, показали лучшее восстановление поврежденного миокарда после ишемии и реперфузии под воздействием ксеноновой анестезии [42, 87, 89, 131, 143].

Клинически кардиопротективный эффект ксенона был подтвержден в крупном многоцентровом рандомизированном испытании, сравнивающем уровни тропонина 1 в плазме после различных видов анестезии при операции аортокоронарного шунтирования. Согласно данным исследования Hofland [91], наиболее низкие уровни тропонина 1 были получены после анестезии ксеноном и севофлураном – препаратом с признанным кардиопротективным эффектом при ишемии и реперфузии миокарда [113]. Была получена

достоверная разница не только в лабораторных показателях, но и в исходах заболевания между анестезией ксеноном и анестезией пропофолом [91].

Влияние ксенона на сердечно-сосудистую систему у детей является предметом активного изучения. Багаев В.Г. с соавторами [15] в исследовании анестезии ксеноном у детей оценивали влияние ксенона в концентрации 60-65% на эхокардиографические показатели работы сердца. Было выявлено, что ксенон улучшает функцию диастолического расслабления миокарда, т.е. проявляет лузитропный эффект, что способствует большему растяжению сердечной мышцы в фазу диастолы, и, соответственно закону Старлинга, ее лучшему сокращению в фазу систолы. Таким образом, увеличивается фракция выброса левого желудочка, ударный объем, и, как следствие, минутный объем кровообращения.

В исследовании S.Devroe [67] оценивались гемодинамические эффекты анестезии ксеноном и севофлураном при катетерных рентгенэндоваскулярных вмешательствах у детей с врожденными пороками сердца (ВПС). Использование ксенона снижало частоту применения инотропных и вазопрессорных препаратов и их дозы по сравнению с анестезией севофлураном. В целом, по мнению авторов, ксенон, используемый в дозе 50-65% в сочетании со следовыми дозами севофлурана, делает гемодинамику более управляемой, чем при моноанестезии севофлураном.

1.7. Влияние ксенона на ЦНС и нейропротекция

Еще одним существенным преимуществом ксенона может стать предполагаемое отсутствие нейротоксичности и нейропротективные свойства [32, 36, 51, 52, 110, 122]. Как уже было сказано в предыдущем разделе, все современные анестетики, за исключением ксенона, показали нейротоксические свойства *in vitro* и в экспериментах на животных, а в некоторых клинических исследованиях была выявлена взаимосвязь между применением анестезии и дальнейшими нейрокогнитивными проблемами у детей.

Считается, что ксенон оказывает нейропротективное действие, т.к. является антагонистом рецепторов NMDA. Чрезмерная активация NMDA-рецепторов лежит в основе острого нейронального повреждения, наблюдаемого после таких состояний, как инсульт, остановка сердца, неонатальная асфиксия. Антагонисты NMDA-рецепторов проявляют нейропротективные свойства в моделях повреждения головного мозга *in vitro* и *in vivo* [51, 110]. Хотя другие ингибиторы NMDA, такие как закись азота и кетамин, проявляют нейротоксические свойства, но их нейротоксичность обусловлена другими механизмами, не связанными с действием на глутаматные рецепторы.

Помимо воздействия на NMDA-рецепторы, было замечено, что ингаляции ксенона снижают мозговой кровоток в сером веществе мозга и уменьшают потребление им глюкозы [122].

В большинстве исследований на грызунах и культуре клеток ксенон не провоцировал усиление нейроапоптоза, нарушение синаптогенеза и формирования нейроглии у грызунов [51, 119, 122, 147]. Исследования, где ксенон изучался как адъювант при использовании других ингаляционных анестетиков показали, что он не только не обладает собственной нейротоксичностью, но и снижает выраженность апоптоза, вызванного другими анестетиками, т.е. снижает их нейротоксичность и проявляет нейропротективные свойства [117, 119, 147, 155].

В исследовании на взрослых грызунах в условиях моделированной черепно-мозговой травмы ксенон снижал выраженность вторичных повреждений мозга. Помимо этого, у мышей, получивших ингаляцию ксеноном, улучшались моторные функции и выживаемость в течение 12 месяцев [36, 119].

Несмотря на однозначные обнадеживающие результаты нейропротективного действия ксенона у животных, данные клинических исследований на пациентах противоречивы.

Нейропротективные свойства ксенона изучались в сочетании с терапевтической гипотермией у пациентов, переживших внебольничную остановку сердца и сердечно-легочную реанимацию [40,108], а также у новорожденных с острым перинатальным ишемически-гипоксическим поражением [117, 140, 150, 166]. МРТ-картина белого вещества мозга через 36-52 часа была прогностически более благоприятной в группе пациентов, где в дополнение к гипотермии использовался ксенон. И, хотя в выживаемости и неврологических исходах не было статистически достоверной разницы, клинические исходы были лучше в группе с использованием ксенона.

Мета-анализ исследований послеоперационных неврологических исходов и когнитивных функций [110] показал, что анестезия ксеноном была связана с лучшими показателями когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде, но через 6 часов разницы с пациентами, получившими другую анестезию, не было.

В то же время, в ряде исследований, сравнивающих ксенон и изофлюран, а также ксенон и севофлуран, были показаны лучшие результаты восстановления параметров когнитивных функций - памяти и внимания, в группах больных, получавших анестезию ксеноном, чем галогенизированными анестетиками [49, 93, 152, 155].

Исследования влияния ксенона на когнитивные функции у детей единичны. В исследовании S.Devroe [67] не было отмечено преимуществ ксенона по сравнению с севофлураном в отношении влияния на когнитивные функции у детей с врожденными пороками сердца. В работе Багаева В.Г. когнитивные функции не исследовались, а нейропротективные функции оценивались по уровню маркеров нейронального повреждения

[6]. Было показано, что ксенон не вызывает поражения ЦНС даже при длительном применении [6,152].

Известно, что ксенон не только не провоцирует судороги, но и, напротив, обладает противосудорожной активностью, что может использоваться в терапии эпилептического статуса [23, 28].

Подводя итог обзора свойств анестезии ксеноном, можно сделать заключение, что, несмотря на свои явные преимущества, этот анестетик пока не может быть рекомендован для универсального использования. При этом ксенон, несомненно, представляет большой интерес для анестезии у отдельных групп пациентов.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в области анестезиологического обеспечения ортопедических операций у детей с церебральным параличом, остаются нерешенными проблемы интраоперационной гемодинамической нестабильности и нарастания когнитивного дефицита в послеоперационном периоде. Мы предположили, что разрешить эти проблемы нам поможет анестетик нового поколения, инертный газ ксенон.

Для пациентов с ДЦП могут представлять интерес следующие свойства анестезии ксеноном: гемодинамическая стабильность, отсутствие нейротоксичности и нейропротективные свойства, отсутствие способности провоцировать ларинго- и бронхоспазм, нетоксичность. Мы предположили, что кардиостимулирующие свойства ксенона будут способствовать большей гемодинамической стабильности анестезии с использованием нейроаксиальной блокады у детей с церебральным параличом.

Данные, свидетельствующие об отсутствии нейротоксичности и нейропротективных свойствах ксенона, позволяют надеяться, что анестезия ксеноном не окажет отрицательного влияния на когнитивные функции пациентов со скомпрометированной ЦНС.

Однако эметогенная активность ксенона вызывает некоторую обеспокоенность в отношении его применения у детей с церебральным параличом, для которых характерна склонность к тошноте и рвоте.

Таким образом, для решения вопроса возможности применения анестезии ксеноном в сочетании с эпидуральной блокадой у детей с церебральным параличом, выявления преимуществ и недостатков данной методики, необходимо проведение клинических исследований свойств ксенона у этой группы пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика групп пациентов

Для решения поставленных задач на базе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НПЦ детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы было проведено проспективное исследование. В него вошли 84 пациента, проходивших лечение в НПЦ детской психоневрологии с 2016 по 2020 годы, с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия или ДЦП, спастический тетрапарез. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет, средний возраст – $7,35 \pm 0,48$ лет, физический статус по ASA – II-III. II класс по ASA имели 53 пациента (63,0%), III класс – 31 пациент (37,0%). Исследование одобрено этическим комитетом центра, родители всех пациентов подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлось наличие ДЦП в форме спастической диплегии или спастического тетрапареза, возраст от 3 до 17 лет включительно, физический статус по ASA I-III, информированное добровольное согласие родителей на участие в исследовании, планируемое оперативное вмешательство на нижних конечностях и костях таза длительностью не менее 60 минут. Критериями невключения являлось отсутствие согласия родителей на участие ребенка в исследовании, наличие на момент вмешательства острых инфекционных или аллергических заболеваний, обострения хронических заболеваний, планируемая длительность операции менее 60 минут. Критериями исключения служило ухудшение течения основного или сопутствующего заболевания, а также возникновение состояний, требующих отмены оперативного вмешательства. Характеристика больных по возрасту и полу представлена на рисунке 1.

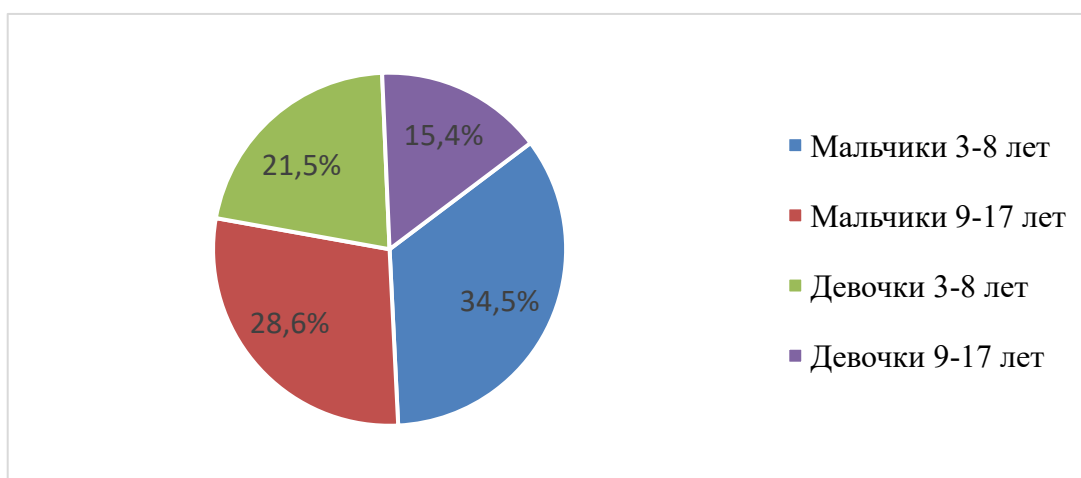


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Согласно данным, представленным в таблице 1, все больные были распределены на 3

группы согласно методике анестезии: две группы исследования и одна группа сравнения. В 1-й группе (группе Хе) проводилась сочетанная анестезия на основе ксенона, причем ксенон на этапе поддержания анестезии являлся единственным общим анестетиком. Во 2-й группе (группе Хе+Sev) также проводилась сочетанная анестезия на основе ксенона с комбинацией севофлурана. В третьей группе (группе Sev), которая являлась группой сравнения, проводилась сочетанная анестезия на основе севофлурана. Во всех группах после индукции анестезии с целью обеспечения интра- и послеоперационной аналгезии проводилась эпидуральная блокада.

Внутри каждой группы проводилась стратификация на две возрастные подгруппы – младшую от 3 до 8 лет, и старшую – от 9 до 17 лет. Соответствующие возрастные подгруппы были сопоставимы по основным демографическим характеристикам. Больше половины пациентов были мужского пола, что объясняется большей распространенностью ДЦП среди мальчиков, а преобладание детей младшего возраста среди исследуемых – большей частотой оперативных вмешательств именно в дошкольном и младшем школьном возрасте до формирования стойких контрактур суставов и деформаций конечностей.

Таблица 1 – Распределение больных по полу, возрасту и методу анестезии

Возраст	Анестезия Хе			Анестезия Хе+Sev			Анестезия Sev		
	Кол-во больных, (% от общего числа)	Мальчик и (% от общего числа)	Девочки (% от общего числа)	Кол-во больных, (% от общего числа)	Мальчик и (% от общего числа)	Девочки (% от общего числа)	Кол-во больных, (% от общего числа)	Мальчик и (% от общего числа)	Девочки (% от общего числа)
3-8 лет	22(26,2%)	17(20,25%)	5(5,95%)	15(17,8%)	9(10,7%)	6(7,1%)	10(11,9%)	5(5,95%)	5(5,95%)
9-17 лет	15(17,8%)	9(10,7%)	6(7,1%)	12(14,3%)	8(9,5%)	4(4,8%)	10(11,9%)	7(8,3%)	3(3,6%)
Всего	37(44,0%)	26(30,95%)	11(13,05%)	27(32,1%)	17(20,2%)	10(23,9%)	20(23,8%)	12(14,25%)	8(9,55%)

Различия по половому составу соответствующих возрастных групп были статистически незначимы: в группах 3-8 лет $\chi^2(2, N=47)=2,38$, $p=0,12$; в группах 9-17 лет $\chi^2(2, N=37)=0,29$, $p=0,866$.

С целью коррекции деформации нижних конечностей и устранения суставных контрактур детям с церебральным параличом проводились ортопедические вмешательства на костях, мышцах и сухожилиях, а также нейрохирургические оперативные вмешательства на нервах нижних конечностей. Длительность операций составила от 60 до 290 мин, в среднем $137,73 \pm 8,87$, длительность анестезии – от 90 до 395 минут, в среднем $198,51 \pm 9,54$. Виды вмешательств и распределение больных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных по виду оперативных вмешательств

Вид операции	Возраст				Всего	
	3-8 лет		9-17 лет			
	Кол-во больных	% от общего числа	Кол-во больных	% от общего числа	Кол-во больных	% от общего числа
Апоневротическое удлинение икроножной мышцы	6	7,1	6	7,1	12	14,2
Ахиллопластика	6	7,1	9	10,8	15	17,9
Миотомия прямых мышц, аддукторов бедра, резекция двигательных ветвей запирательного нерва	13	15,5	2	2,4	15	17,9
Перемещение мышц бедра и голени	5	6,0	6	7,1	11	13,1
Деторсионная остеотомия бедра, остеотомия таза	15	17,8	5	6,0	20	23,8
Реконструктивные операции на стопе	1	1,2	7	8,3	8	9,5
Удаление фиксирующих металлоконструкций из бедер после остеотомии	1	1,2	2	2,4	3	3,6

Как видно из данных, представленных в таблице 2, в младшей подгруппе пациентов чаще выполнялись операции на проксимальных отделах нижних конечностей и костях таза, т.к. из-за спастического сокращения мышц у детей с церебральным параличом с самого раннего возраста формируется подвывих бедер и нарушение формирования тазобедренного сустава, что делает невозможным развитие опорной функции нижних конечностей. В старшей подгруппе чаще выполнялись операции, направленные на коррекцию деформаций дистальных отделов конечностей и восстановление опорной функции стоп.

2.2. Методики анестезии

Стандартное предоперационное обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр с оценкой общего состояния и объективных данных. Оценивались данные лабораторных и функциональных методов обследования: клинического анализа крови с L-формулой, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы, анализа на определение группы крови, Rh-фактора, фенотипа, ЭКГ, рентгенограммы органов грудной клетки. Накануне операции на основании полученных данных проводилась оценка соответствия

пациента критериям включения и подписание родителями ребенка формы информированного добровольного согласия.

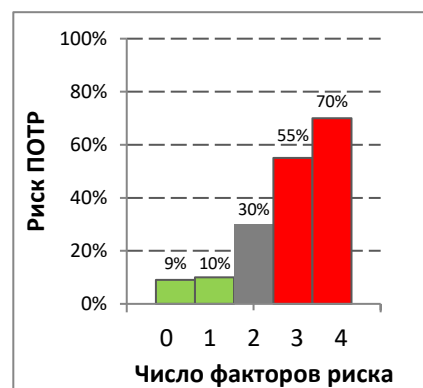
Накануне операции клиническим психологом проводилась оценка когнитивных функций у 45 пациентов на основании данных нейропсихологического тестирования.

Во всех группах больных проводилась сочетанная ингаляционная анестезия с эпидуральной блокадой на поясничном уровне. В двух исследуемых группах основным ингаляционным анестетиком являлся ксенон в виде моноанестезии, либо в сочетании с севофлураном. В группе сравнения ксенон не использовался, а ингаляционная анестезия осуществлялась парами севофлурана.

Независимо от дальнейшей тактики анестезии, перед операцией все пациенты получали премедикацию. С целью седации и предупреждения усиления мышечной спастичности на фоне психоэмоционального стресса за 30-40 минут до подачи пациента в операционную назначался мидазолам в дозе 0,1 – 0,5 мг/кг внутримышечно. Для купирования избыточной саливации, характерной для пациентов с ДЦП, а также с целью профилактики ваготонических реакций на этапе индукции анестезии, всем детям назначался атропина сульфат 0,01 мг/кг внутримышечно. После развития седативного действия мидазолама производилась постановка периферического венозного катетера в одну из вен верхней конечности: кисти, предплечья, либо локтевой ямки. Поскольку пациенты с церебральным параличом часто имеют сопутствующую патологию со стороны верхних отделов ЖКТ, у них чаще, чем у здоровых детей, развивается послеоперационная рвота, поэтому им обязательно проводится предоперационная профилактика этого состояния. Оценка риска развития и профилактика ПОТР производилась согласно педиатрической шкале POVOC (Таблица 3), разработанной Eberhart с соавторами [107].

Таблица 3 – Педиатрическая шкала оценки риска послеоперационной рвоты POVOC

Фактор риска	Оценка
Операция по коррекции косоглазия	1
Возраст ≥ 3 лет	1
Длительность операции > 30 мин	1
Случаи ПОТР в анамнезе у пациента, его родителей, братьев или сестер	1
Сумма	0.....4



При низком риске ПОТР (0-1 балла) профилактика не проводится, при умеренном риске (2 балла) перед операцией назначается дексаметазон в дозе 0,1-0,15 мг/кг, но не более 4 мг, при повышенном и высоком риске (3 и 4 балла)– назначается дексаметазон в сочетании

с ондансетроном. Оба препарата применяются в дозе 0,1-0,15 мг/кг, при этом разовая доза дексаметазона не превышает 4 мг [84]. Поскольку все пациенты, включенные в исследование, были старше 3 лет, а длительность анестезии, согласно критериям включения, превышала 60 мин, то оценка риска ПОТР составляла 2 и более балла.

Пациентам, которым предстояла остеотомия с последующей фиксацией металлоконструкциями, либо операция по их удалению, проводилась антибактериальная профилактика инфекционных осложнений. Препаратом выбора являлся антибиотик цефалоспоринового ряда первого поколения цефазолин в дозе 30-50 мг/кг или третьего поколения - цефтриаксон в дозе 50 мг/кг. При аллергической реакции на бета-лактамы антибиотики в анамнезе антибиотикопрофилактика назначалась индивидуально.

2.2.1. Методика анестезии у пациентов группы Хе

Первая исследуемая группа пациентов, группа Хе, включала 37 детей. Она подразделялась на две возрастные подгруппы. В младшую подгруппу вошло 22 ребенка в возрасте от 3 до 8 лет, в старшую – 15 детей в возрасте от 9 до 17 лет. Разделение на возрастные подгруппы связано с различной реакцией сердечно-сосудистой системы на эпидуральную блокаду у детей разного возраста. Известно, что у детей в возрасте до 7-8 лет гемодинамические реакции на эпидуральную блокаду менее выражены, чем у детей более старшего возраста и взрослых. Это обусловлено незрелостью автономной нервной регуляции сосудистого тонуса у детей дошкольного возраста и менее выраженными реакциями симпатолитизиса, а также меньшей емкостью сосудистого русла нижних конечностей, и, соответственно, меньшим депонированием в них ОЦК [4, 22].

Для объективной оценки свойств анестезии ксеноном было проведено сравнение с группой больных, получавших анестезию на основе севофлурана и эпидуральной блокады, численностью 20 детей. Группа сравнения также разделялась на две возрастные подгруппы: дети 3-8 лет и 9-17 лет. Численность каждой возрастной подгруппы – 10 человек. Сводные характеристики групп анестезии представлены в таблице 4

Таблица 4 – Характеристики групп анестезии Хе и Sev

Возрастные подгруппы	Характеристики					
	Пол		Возраст, лет	Масса тела, кг	Длительность операции, мин	Длительность анестезии, мин
	мал	дев				
Хе_{младшие} (n=22)	17	5	4,82±0,3	18,51±1,17	136,41±15,01	201,73±16,47
Хе_{старшие} (n=15)	9	6	12,0±0,65	36,57±3,72	133,8±20,42	187,47±23,96
Sev_{младшие} (n=10)	5	5	5,60±0,47	17,45±1,18	114,40±19,14	186,01±23,07
Sev_{старшие} (n=10)	7	3	11,8±0,65	37,8±4,66	134,3±14,25	206,60±12,11

Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу, статистических различий в длительности операции и анестезии не выявлено.

В первой исследуемой группе больным обеих возрастных подгрупп проводилась индукция анестезии пропофолом в дозе 2,5-3,5 мг/кг, фентанилом 3-4 мкг/кг, миоплегия рокуронием в дозе 0,6 мг/кг. После интубации трахеи проводилась денитрогенизация ингаляцией 100% кислорода по полуоткрытому контуру потоком 6-8 л/мин. На данном этапе поддержание анестезии осуществлялось дробным введением пропофола согласно показателям биспектрального индекса, целевые значения которого составляли 45-55. Одновременно с этапом денитрогенизации проводилась пункция и катетеризация эпидурального пространства на уровне L_{III} – L_{IV} или L_{IV} - L_V при помощи одноразовых эпидуральных наборов BBraun Perifix (Германия), Pajunk Epilong (Германия). Катетер заводился в эпидуральное пространство краниально на 2-3 см. При отсутствии деформации позвоночного столба и выраженных контрактур техника катетеризации эпидурального пространства у пациентов с церебральным параличом идентична таковой у здоровых детей. В случаях, когда из-за скелетных контрактур и деформаций было затруднительно правильно позиционировать пациента на операционном столе и верифицировать структуры позвоночника, для уточнения доступа к эпидуральному пространству и визуализации структур позвоночника использовалась УЗИ-навигация. После идентификации нахождения катетера в эпидуральном пространстве вводился раствор ропивакаина 0,2% в дозе 1,5-2 мг/кг.

По завершении катетеризации эпидурального пространства начинался этап насыщения ксеноном. Непосредственно перед началом подачи ксенона в контур поток кислорода снижался до значений, обеспечивающих метаболическую потребность (metabolic flow). Метаболические потребности в кислороде у детей раннего возраста составляют 5 мл/кг/мин, у детей старшего возраста – 4 мл/кг/мин. Однако предустановленные настройки наркозно-дыхательного аппарата GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance не позволяли снизить поток свежего газа ниже 0,15 л/мин, поэтому поток кислорода рассчитывался только для детей с массой тела выше 30 кг. Для детей с меньшей массой тела поток кислорода был по умолчанию 150 мл/мин.

Насыщение ксеноном проводилось по быстрой методике (Буров Н.Е.). На этом этапе поток ксенона составлял 1 л/мин. При достижении концентрации ксенона в контуре 40-45% его поток снижался вдвое – до 0,45-0,5 л/мин, и оставался таковым до достижения целевой концентрации ксенона 60% в смеси с кислородом 33-35%. Длительность этапа насыщения составляла 5-7 мин. По окончании насыщения ксеноном начинался этап поддержания анестезии, поток ксенона при этом уменьшался до 0,08-0,13 л/мин и регулировался в

зависимости от концентрации ксенона в газонаркотической смеси для поддержания соотношения ксенон-кислород равным 58-62%:30-35%. Оставшиеся 3-8% газовой смеси приходились на остаточный азот атмосферного воздуха. Данная концентрация ксенона поддерживалась на протяжении всего оперативного вмешательства и регулировалась в зависимости от показателей BIS – монитора. Целевыми показателями BIS являлись значения 45-55. В случае появления клинических признаков недостаточного обезболивания (артериальная гипертензия и тахикардия) вводился фентанил в дозе 1-2 мкг/кг. Для поддержания миоплегии вводился рокурония бромид в дозе 0,1-0,15 мг/кг планово – каждые 60 минут анестезии, либо при появлении клинических признаков восстановления нервно-мышечной проводимости – увеличения мышечного тонуса и попыток самостоятельных дыхательных движений.

После наложения гипсовой повязки прекращали подачу ксенона в контур НДА, при этом увеличивая поток O_2 до 6-8 л/мин. При появлении адекватного спонтанного дыхания и снижении концентрации ксенона во вдыхаемой смеси ниже 20%, не дожидаясь полного пробуждения пациента, в состоянии умеренной седации (BIS 70-75) проводили экстубацию трахеи и перевод пациента на самостоятельное дыхание. Уровень сознания оценивался по модифицированной шкале Aldrete. После достижения оценки 8 баллов осуществлялся перевод пациента в послеоперационную палату.

2.2.2. Методика анестезии у пациентов группы Xe+Sev

Для изучения влияния анестезии на основе ксенона в сочетании с севофлураном и эпидуральной блокадой на гемодинамику у детей с церебральным параличом мы провели исследование в группе из 27 пациентов – группе Xe+Sev. Пациенты делились на две возрастные группы. В младшую группу (Xe+Sev_{младшие}) вошли 15 детей в возрасте от 3 до 8 лет, а в старшую – (Xe+Sev_{старшие}) - 12 детей в возрасте от 9 до 17 лет.

Для объективной оценки полученных данных было проведено сравнение с группой больных, получавших анестезию на основе севофлурана и эпидуральной блокады, численностью 20 детей. Группа сравнения также разделялась на две возрастные группы: группа Sev_{младшие}, куда входили дети 3-8 лет и Sev_{старшие} 9-17 лет. Численность каждой возрастной группы – 10 человек. Сводные характеристики групп анестезии представлены в таблице 5. Группы были сопоставимы по возрастно-половому составу, статистических различий в длительности операции и анестезии не выявлено. Для индукции и поддержания анестезии на этапе эпидуральной блокады во всех подгруппах использовался севофлуран. Различия в методиках поддержания анестезии возникали с этапа насыщения ксеноном в группе Xe+Sev.

Таблица 5 – Характеристики групп анестезии Xe+Sev и Sev

Возрастные подгруппы	Характеристики					
	Пол		Возраст, лет	Масса тела, кг	Длительность операции, мин	Длительность анестезии, мин
	мал	дев				
Xe+Sev_{младшие} (n=15)	9	6	5,07±0,44	17,07±1,31	146,3±16,6	204,2±17,4
Xe+Sev_{старшие} (n=12)	8	4	11,75±0,83	37,08±4,55	131,7±13,7	193,9±14,8
Sev_{младшие} (n=10)	5	5	5,60±0,47	17,45±1,18	114,40±19,14	186±23
Sev_{старшие} (n=10)	7	3	11,8±0,65	37,8±4,66	134,3±14,25	206,6±12,1

Поддержание анестезии в этой группе пациентов осуществлялось ксенон-кислородной смесью в соотношении Xe:O₂ = 50-52%:40-45% и следовыми концентрациями севофлурана – 0,5-0,7 об.%.

В группе Xe+Sev осуществлялась ингаляционная индукция анестезии севофлураном по болюсной методике (заполнение контура смесью кислорода с севофлураном в концентрации 8 об.%, а затем постепенное ее снижение до 1 МАК) в сочетании с внутривенным введением фентанила в дозе 3-4 мкг/кг и рокурония бромидом из расчета 0,6 мг/кг. После интубации трахеи проводилась денитрогенизация 100% кислородом по полуоткрытому контуру, анестезия на этапе денитрогенизации поддерживалась севофлураном в концентрации 1,8-2,2 об.% (0,7-1 МАК). Так же, как и в первой группе, во время денитрогенизации осуществлялась аналогично пункция и катетеризация эпидурального пространства и эпидуральная блокада 0,2% раствором ропивакаина в дозе 1,5-2 мг/кг. По окончании денитрогенизации переходили на этап насыщения ксеноном. Перед тем, как снизить поток свежего газа и начать насыщение ксеноном, подачу севофлурана временно прекращали и дыхательный контур промывали потоком свежего газа с целью снизить концентрацию севофлурана в газонаркотической смеси. После чего возобновлялась подача севофлурана в концентрации 0,5-0,7 об.%, а поток кислорода уменьшался до расчетных значений метаболической потребности, но не менее 150 мл/мин. Насыщение ксеноном так же, как и в группе Xe, проводилось по «быстрой» методике. При достижении концентрации ксенона в газонаркотической смеси 50-52% переходили к этапу поддержания анестезии с потоком ксенона 0,07-0,1 л/мин. При этом в газонаркотической смеси сохранялись пары севофлурана в концентрации 0,5-0,7 об.% (0,2-0,3 МАК). Таким образом, на основном этапе вмешательства поддержание анестезии происходило ксенон-кислородной смесью в соотношении 50-52% : 40-45% с 0,5-0,7 об.% севофлурана. Данных концентраций ингаляционных анестетиков было достаточно для поддержания целевых

значений BIS в пределах 45-55. Как и в группе Хе, при клинических проявлениях недостаточной анальгезии вводился фентанил в дозе 1-2 мкг/кг, при признаках недостаточной миорелаксации – рокурония бромид в поддерживающей дозе 0,1-0,15 мг/кг.

По окончании операции и наложения гипсовой повязки подачу ингаляционных анестетиков прекращали и увеличивали поток O₂ до 6-8 литров. При снижении концентрации ксенона менее 20%, севофлурана – менее 0,4 об.%, наличии спонтанного дыхания и значениях BIS не ниже 70-75% пациента экстубировали, не дожидаясь полного пробуждения. При оценке по шкале Aldrete не менее 8 баллов пациента переводили в послеоперационную палату.

2.2.3. Методика анестезии в группе Sev

В третьей группе, которая являлась группой сравнения, ксенон не использовался. Индукция и поддержание анестезии проводилось севофлураном. Индукция осуществлялась севофлураном по «болюсной» методике, фентанилом в дозе 3-4 мкг/кг, и рокуронием 0,6 мг/кг, после чего проводилась интубация трахеи. Интраоперационная анальгезия обеспечивалась эпидуральной блокадой раствором ропивакаина 0,2% в дозе 1,5-2 мг/кг аналогично другим сравниваемым группам. На протяжении всего оперативного вмешательства для поддержания анестезии использовался севофлуран в концентрации 1,8-2,2 об.%. Так же, как и в группах анестезии на основе ксенона, на этапе поддержания анестезии использовался фентанил в дозе 1-2 мкг/кг и рокурония бромид 0,1-0,15 мг/кг по показаниям – при длительном оперативном вмешательстве каждые 60 минут, а также при появлении признаков уменьшения нервно-мышечного блока - попыток самостоятельного дыхания пациента и повышения тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки.

По окончании операции, на этапе наложения гипсовой повязки, подача анестетика прекращалась, и при концентрации севофлурана менее 0,4 об.% и наличии регулярного самостоятельного дыхания, в состоянии умеренной седации, пациентов экстубировали и переводили в послеоперационную палату.

2.3. Методы исследования

В ходе анестезии проводился непрерывный мониторинг жизненно важных функций в режиме реального времени с помощью анестезиологического монитора Nihon Kohden LifeScope (Япония) или Philips IntelliVue MP50 (Германия). Регистрировались следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ во II стандартном отведении, систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее артериальное давление (АДср), насыщение капиллярной крови O₂ (SpO₂), глубина угнетения сознания по биспектральному индексу ЭЭГ (BIS), интенсивность объемного периферического кровотока по индексу перфузии (ИП).

Все операции проводились в условиях ИВЛ с управлением по давлению (PCV) и поддержанием нормовентиляции при помощи НДА GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance (США) под контролем дыхательного объема (ДО), давления на вдохе (P_{insp}), фракционных концентраций кислорода (FiO_2) и ингаляционных анестетиков ($FiXe$, $FiSev$) в газонаркотической смеси, парциального давления CO_2 в выдыхаемом воздухе ($EtCO_2$). Для подачи ксенона в контур наркозно-дыхательного аппарата и дозирования анестетика использовалась ксеноновая наркозная приставка КНП-01 (Акела-Н, Россия), состоящая из дозатора ксенона ДКМ-01 и газоанализатора ГKM-03. Портативная приставка КНП-01 позволяет использовать анестезию ксеноном даже при отсутствии специализированного наркозно-дыхательного аппарата, т.к. легко монтируется в контур любого наркозного аппарата. К КНП-01 подключается баллон с ксеноном. Посредством КНП-01 ксенон подается в контур НДА, при этом регулируется скорость потока газа и измеряется его общий расход. Фракционная концентрация ксенона и кислорода в газонаркотической смеси определяется датчиком бинарных газов газоанализатора ГKM-03, также включенного в дыхательный контур. Для сбора ксенона из отработанной газонаркотической смеси и его дальнейшего рециклинга используется ксеноновый адсорбер, к которому подключается патрубок сброса газонаркотической смеси из наркозно-дыхательного аппарата. Технология рециклинга позволяет в заводских условиях выделять ксенон из газовой смеси и использовать его повторно.

Учитывая, что наркозно-дыхательный аппарат Datex Ohmeda S\5 Avance не приспособлен для работы с ксеноном, у него есть некоторые технические особенности, которые накладывают отпечаток на процесс ксеноновой анестезии, и их необходимо учитывать. При работе с ксеноном для уменьшения его расхода необходимо использовать минимальные потоки свежего газа, т.е. *metabolic flow*. Заводские настройки НДА Datex Ohmeda S\5 Avance не позволяли снизить поток свежего газа менее 150 мл/мин. Такой поток кислорода избыточен для детей с массой менее 30 кг, т.к. превышал их метаболические потребности и приводил к пропорциональному увеличению потока ксенона для поддержания необходимой концентрации. Также НДА Datex Ohmeda S\5 Avance оснащен дыхательным мехом объемом 1500 мл. Для осуществления ИВЛ мех должен находиться в полурасправленном состоянии, что трудновыполнимо при минимальном потоке свежего газа и также требует периодического увеличения потока при спадании меха. Увеличение потока кислорода приводит к пропорциональному повышению потока ксенона, что делает анестезию менее экономной.

В литературе, посвященной анестезии ксеноном, упоминается феномен накопления «третьего газа», который наблюдается при длительной анестезии. Объяснение этого явления

таково. Суммарные концентрации ксенона и кислорода в наркозно-дыхательной смеси не превышают 92-95%, оставшиеся 5-8% газовой смеси приходятся на так называемый «третий газ» – атмосферный азот. Для предупреждения накопления «третьего газа» перед подачей ксенона проводится денитрогенизация путем длительной ингаляции кислорода. Несмотря на это, в течение 1,5-2 часов анестезии происходит постепенное увеличение концентрации атмосферного азота в газонаркотической смеси до 15-20% и более, что приводит к падению концентрации кислорода, ксенона, или обоих газов сразу. Такая ситуация чревата гипоксемией или интраоперационным пробуждением больного. В случае ее возникновения необходимо заново провести процедуру денитрогенизации и насыщения ксеноном, на этом этапе необходимо поддержание анестезии другими препаратами

При проведении анестезии ксеноном на аппарате Datex Ohmeda S\5 Avance мы ни разу не столкнулись с феноменом накопления «третьего газа» и необходимостью повторной денитрогенизации, что объясняется несколько увеличенным потоком свежего газа. Таким образом, хотя избыточный поток свежего газа приводит к чрезмерному расходованию ксенона, но зато избавляет от необходимости проводить повторную денитрогенизацию и насыщение ксеноном, которое также весьма затратно.

Для оценки расхода ксенона в ходе вмешательства согласно показателям ксеноновой наркозной приставки КНП-01 регистрировался объем ксенона в литрах, затраченный на насыщение, и общий объем израсходованного в ходе операции газа. Также проводился контроль скорости потока ксенона, используемого для поддержания анестезии, в литрах в минуту.

Для оценки влияния исследуемых вариантов анестезии на центральную гемодинамику оценивались следующие параметры: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) Показатели центральной гемодинамики измерялись методом трансторакальной интегральной реографии реографом Диамант-М (ЗАО Диамант, Россия). Преимуществами метода интегральной реографии является ее неинвазивность и возможность многократного измерения или непрерывного мониторинга параметров при достаточно высокой точности измерений (погрешность не превышает 10-12%).

Исследуемые параметры регистрировались на следующих этапах анестезии:

- после премедикации,
- индукция,
- после проведения эпидуральной блокады,
- окончание этапа насыщения ксеноном (только в группах Xe и Xe+Sev),
- кожный разрез,

- поддержание анестезии,
- завершение анестезии.

Оценка газового, электролитного и кислотно-щелочного состояния крови проводилась с помощью анализатора Radiometer ABL 800 по следующим параметрам: pO_2 , SpO_2 , pCO_2 , pH, BE, глюкоза, лактат. Параметры газового состава и КЩС венозной крови определялись до индукции анестезии и через 5 мин после экстубации трахеи. Интраоперационно для оценки адекватности параметров ИВЛ однократно оценивалась проба артериализованной капиллярной крови.

Самым распространенным осложнением анестезии у детей с церебральным параличом является интраоперационная гипотермия. Для предупреждения ее развития проводилось активное согревание пациента при помощи аэроагрегатора и согревающих покрывал Mistral air plus (TSCI, Нидерланды). Начиная с этапа интубации трахеи и на протяжении всего вмешательства, проводился непрерывный мониторинг назофарингеальной или пищеводной температуры.

Инфузионная поддержка во всех группах осуществлялась полиионным кристаллоидным раствором Йоностерил и по показаниям – коллоидным раствором 4% желатина Гелофузин. Во время индукции анестезии и после нее всем пациентам проводили преинфузию в объеме 8-10 мл/кг в течение 30 мин для устранения гиповолемии и с целью профилактики гипотонии как побочного эффекта общих анестетиков и эпидуральной блокады. В дальнейшем объем растворов и скорость их введения определялась исходя из клинической ситуации с учетом физиологической потребности в жидкости, состояния гемодинамики, постуральных реакций и объема кровопотери. При невозможности поддержания стабильной гемодинамики и с целью коррекции относительной и абсолютной гиповолемии использовался раствор 4% желатина Гелофузин. Оценивалась скорость введения инфузионных растворов и их общий объем. Для оценки адекватности проводимой инфузионной терапии регистрировался почасовой диурез.

2.3.1. Оценка восстановительного и раннего посленаркозного периода

Для сравнения течения восстановительного и раннего посленаркозного периода оценивалось время от прекращения подачи анестетика до экстубации и до пробуждения с оценкой по шкале Aldrete 8 и 10 баллов, нежелательные явления посленаркозного периода. Шкала Aldrete представлена в таблице 6.

Регистрировались и оценивались следующие нежелательные явления анестезии в восстановительном и посленаркозном периоде: постэкстубационный ларингоспазм, синдром посленаркозного делирия и ажитации, замедленное пробуждение, послеоперационная тошнота и рвота.

Таблица 6 – Шкала уровня пробуждения Aldrete

Оцениваемые параметры	Баллы
Активность	
Перемещает все конечности добровольно или по команде	2
Перемещает две конечности добровольно или по команде	1
Не способен перемещать конечности добровольно или по команде	0
Дыхание	
Дыхание глубокое и свободное	2
Одышка или поверхностное, ограниченное дыхание	1
Апноэ	0
Артериальное давление (АД систолическое)	
АД сист.±20% до уровня перед анестезией	2
АД сист.±20% - 49 %	1
АД сист.±50%	0
Уровень сознания	
Полностью в сознании, активный	2
Пробуждается только при активном воздействии	1
Не отвечает на попытки пробудить	0
Способность удерживать SpO₂	
Поддерживает насыщение O ₂ > 92 % на комнатном воздухе	2
Требуется ингаляция O ₂ , чтобы поддерживать насыщение O ₂ > 90%	1
Насыщение O ₂ , <90 % даже с ингаляцией O ₂	0

Выраженность посленаркозного возбуждения оценивалась по шкале делирия PAED (Таблица 7) и по шкале ажитации Watcha (Таблица 8). Отличие ажитации от делирия заключается в более выраженных проявлениях психомоторного возбуждения, тогда как при делирии более выражено помрачение сознания и дереализация.

Таблица 7 – Педиатрическая шкала посленаркозного делирия PAED

Критерий	Нет	Почти нет	Немного	Да	Абсолютно
Ребенок может установить зрительный контакт с окружающими	4	3	2	1	0
Движения ребенка целенаправлены	4	3	2	1	0
Ребенок узнает окружающих	4	3	2	1	0
Ребенок беспокоен	0	1	2	3	4
Ребенок безутешен	0	1	2	3	4

Послеоперационный делирий и ажитация диагностировались при оценке по шкале PAED более 12 баллов и при оценке более 2 по шкале Watcha соответственно. При плаче и беспокойстве ребенка важно отличать делирий и ажитацию от других причин такого поведения: боли, стресса, дискомфорта. Основным отличительным критерием в таком случае является способность к установлению зрительного контакта. Но эта способность зачастую

изначально отсутствовала у невербальных пациентов с глубоким нарушением когнитивных функций, что делало выяснение причины беспокойства более затруднительным

Таблица 8 – Шкала оценки посленаркозной ажитации Watcha

Поведение	Оценка
Сон	0
Спокойное бодрствование	1
Плачет, но поддается утешению	2
Громко плачет, не реагирует на попытки успокоить	3
Крайне возбужден, дерется, требуется фиксация	4

2.3.2. Оценка когнитивных функций

Одной из первостепенных задач нашего исследования явилось влияние анестезии на основе ксенона на когнитивные функции. Для реализации этой задачи клиническим психологом была проведена оценка когнитивных функций у 45 детей накануне операции, в течение 24 часов после нее, и на третьи сутки после операции. Были обследованы 22 ребенка из группы Хе, 13 детей из группы Хе+Sev и 10 детей из группы Sev. Исследованию подвергались свойства внимания, памяти, мышления, эмоциональный статус. Полученные данные сравнивались как между исследуемыми группами, так и внутри одной группы на разных этапах исследования.

Использовались следующие методики:

1. Таблицы Шульте применяются для оценки свойств внимания. Также с их помощью можно оценить эффективность работы, степень вработываемости, психическую устойчивость. Представляют собой таблицы случайно расположенных чисел от 1 до 25 размером 5х5 клеточек. Для проведения теста необходимо 5 таблиц. Задача обследуемого – как можно быстрее найти все числа по порядку. Оценивают время, затраченное на каждую из таблиц, и количество ошибок при выполнении. По результатам теста строят кривую утомляемости, отражающую устойчивость внимания и работоспособность.

2. Корректурная проба. С помощью этого теста оценивается концентрация, устойчивость, переключаемость внимания. Для выполнения детского варианта корректурной пробы используются бланки с рядами расположенных в случайном порядке символов, пиктограмм, геометрических фигур. Испытуемому предлагается просматривать символы построчно и зачеркивать только те, которые были указаны в инструкции. Каждые 60 секунд оценивается количество просмотренных символов. Результаты пробы оценивались по формуле:

$$K = (n_1 - n_2 - n_3) / N * 100\%,$$

где n_1 – число правильно зачеркнутых знаков, n_2 – число пропущенных знаков; n_3 – число ошибочно зачеркнутых знаков; N – общее число указанных знаков. Важным показателем является характеристика качества и темпа выполнения (выражается числом проработанных строк и количеством допущенных ошибок за каждый 60-секундный интервал работы).

3. Тест запоминания 10 слов по А.Р. Лурия. Служит для оценки состояния памяти, утомляемости, концентрации внимания. Суть методики состоит в запоминании на слух и повторении определенных слов. Испытуемому 5-6 раз читают 10 слов, после каждого прочтения он повторяет те из них, которые запомнил. Через час испытуемый без предварительного прочтения повторяет те слова, которые запомнил. По результатам теста строят график и оценивают особенности памяти. С помощью данной методики, помимо оценки состояния кратковременной и долговременной памяти, можно выявить повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, рассеянность.

4. Прогрессивные матрицы Равена. Служат для оценки процессов мышления и интеллектуального развития испытуемого. Предлагаются карточки с изображениями, на которых не хватает фрагмента, и несколько фрагментов, из которых надо выбрать один, подходящий по структуре или иным образом связанный с изображением на карточке. Тест определяет способность к установлению логических взаимосвязей и систематизации материала. Существуют несколько разновидностей теста Равена, в т.ч. цветная, которую можно использовать для оценки мышления у детей с 4,5 лет.

5. Кубики Коса. Используется комплект из 16 специальных одинаково раскрашенных кубиков и 18 карточек с заданиями, на которых изображены фигурки из кубиков. Пациенту показывают карточку и предлагают сложить из кубиков такую же фигурку. Оценивается внимание, пространственное мышление, конструктивный праксис.

2.3.3. Статистическая обработка материала

Статистический анализ данных, полученных в результате исследования, проводился с использованием программы анализа данных MS Excel 2016. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения статистической значимости различий средних величин в нормально распределенных совокупностях использовался t-критерий Стьюдента для независимых и парных измерений. Выполняли расчет среднего значения выборки (M) и стандартной ошибки среднего (m) Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений

медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3). Для оценки достоверности различий непараметрических данных при сравнении связанных групп использовался критерий Вилкоксона, при сравнении независимых групп - критерий Манна-Уитни. При описании более двух связанных групп данных с нормальным распределением использовали однофакторный тест ANOVA для повторных измерений. При сравнении более двух связанных совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана. Для категориальных данных использовалась статистика хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Различия признавались достоверными при вероятности ошибки (p) не более 0,05. Результаты представлены в формате $M \pm m$ или $Me (Q_1-Q_3)$

ГЛАВА 3. АНЕСТЕЗИЯ НА ОСНОВЕ КСЕНОНА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ

Несмотря на то, что анестезия ксеноном отличается высочайшим профилем безопасности, что было многократно подтверждено, в том числе, у пациентов группы высокого риска, применение ее в педиатрической анестезиологии остается очень ограниченным. И, хотя во взрослой практике показанием к применению анестезии ксеноном чаще всего является патология ЦНС, о применении ксенона у детей с неврологической патологией практически ничего неизвестно. Это обстоятельство побудило нас к всестороннему изучению свойств анестезии ксеноном у детей с церебральным параличом.

Поскольку регионарные блокады являются наиболее предпочтительными методами обезболивания при операциях на нижних конечностях у детей с церебральным параличом, мы сочли важным исследовать ксенон именно как компонент сочетанной анестезии с эпидуральной блокадой. Наиболее важным аспектом такой анестезии, с нашей точки зрения, является ее гемодинамический профиль.

3.1. Оценка параметров центральной гемодинамики

Поскольку сердечно-сосудистая система пациентов с ДЦП скомпрометирована из-за гиподинамии и спастичности скелетной мускулатуры, обеспечение гемодинамической стабильности во время оперативного вмешательства представляет определенные трудности. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы усугубляются кардиодепрессивным влиянием общей анестезии и отрицательным воздействием на гемодинамику эпидуральной блокады. Общеизвестными побочными эффектами эпидуральной анестезии, возникающими вследствие симпатической блокады, являются брадикардия, артериальная гипотония, избыточная дилатация емкостных сосудов, приводящая к депонированию в них значительной части ОЦК, уменьшению венозного возврата к сердцу, и, как следствие, снижению сердечного выброса. Эти эффекты возникают на фоне неизменного ОЦК и могут привести к острой недостаточности кровообращения. Помимо вышеуказанных причин, к усугублению гемодинамической нестабильности могут привести постуральные реакции при изменении положения тела на операционном столе и нахождении больного в положении на животе, которое требуется при проведении многих операций на дистальных отделах конечностей.

Ксенон, за счет улучшения диастолической функции, улучшает сократимость левого желудочка и тем самым способствует стабилизации гемодинамики [15, 59, 158]. Поэтому мы предположили, что включение ксенона в состав анестезиологического пособия компенсирует

отрицательные гемодинамические реакции и способствует поддержанию стабильных показателей гемодинамики в течение всего оперативного вмешательства.

3.1.1. Гемодинамический профиль анестезии в группе Хе_{младшие}.

Изменения гемодинамики у детей группы Хе_{младшие} в сравнении с группой Sev_{младшие} на этапах анестезии представлены в таблице 8. Следует напомнить, что в группе Хе на этапах индукции и постановки эпидурального катетера использовался пропофол. Поэтому изменения гемодинамики до начала подачи ксенона происходили на фоне применения этого анестетика. В группе Sev на всех этапах анестезии использовался севофлуран. Изменения гемодинамики в группах в ходе анестезии представлены в таблице 9.

Исходно в группе анестезии ксеноном ЧСС была выше, чем в группе Sev_{младшие}, но это различие не было статистически значимым. На этапе индукции анестезии в обеих группах произошло снижение ЧСС и АД_{ср}, более выраженное в группе Хе_{младшие}, чем в группе Sev_{младшие}, что объясняется кардиодепрессивным и вазодилатирующим воздействием препаратов для общей анестезии на фоне исходной гиповолемии, свойственной пациентам с церебральным параличом. УИ и СИ, напротив, компенсаторно возросли. Также отмечалось снижение ОПСС, более выраженное в группе Sev_{младшие}, за счет вазодилатирующего действия севофлурана.

На этапе эпидуральной блокады изменения в группах носили разнонаправленный характер. В группе Хе_{младшие} продолжалось дальнейшее снижение ЧСС – на 19% от исходных показателей, статистически значимое по сравнению с предыдущим этапом и исходными значениями. При этом отмечался рост АД_{ср}, УИ и СИ, но изменения не были статистически значимыми. ОПСС осталось практически без изменений. А в группе Sev_{младшие} отмечалось снижение всех показателей гемодинамики, за исключением ОПСС, которое незначительно выросло. При этом снижение ЧСС, АД_{ср}, СИ по сравнению с исходными показателями было выраженным и статистически значимым. Эти показатели достоверно отличались и между группами ($p \leq 0,05$): в группе Хе_{младшие} АД_{ср} было на 26,6% выше, УИ – на 31,8%, СИ – на 38% выше аналогичных показателей в группе Sev_{младшие}. Депрессивный характер гемодинамических изменений в группе Sev_{младшие} явился отражением результирующего воздействия на гемодинамику эпидуральной блокады и севофлурана.

Таблица 9 – Гемодинамика при анестезии у детей 3-8 лет в группах Хе и Sev, ($M \pm m$)

Показатели	Вид анестезии	Этапы исследования						
		До анестезии	Индукция	Эпидуральная блокада	Насыщение ксеноном	Кожный разрез	Основной этап	Окончание анестезии
ЧСС, мин	Хе _{мл}	131,7±4,3	115,8±3,3 <i>*p=0,003</i>	106,2±2,2 <i>*p=0,000</i> ^Δ <i>p=0,004</i>	102,6±2,3 <i>*p=0,000</i>	103,6±2,6 <i>*p=0,000</i>	100,3±3,0 <i>*p=0,000</i>	121,2±5,3 ^Δ <i>p=0,001</i>
	Sev _{мл}	120,2±5,8	116,3±4,2	105,5±4,2 <i>*p=0,013</i>	–	100,7±3,2 <i>*p=0,002</i>	97,7±3,3 <i>*p=0,000</i>	110,1±4,9 ^Δ <i>p=0,03</i>
АДср, мм.рт.ст	Хе _{мл}	82,8±2,0	66,3±2,1 <i>*p=0,000</i>	69,0±2,7 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,01</i>	61,1±2,3 <i>*p=0,000</i>	62,1±2,7 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,04</i>	66,4±2,4 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,000</i>	75,9±2,0 <i>*p=0,004</i> ^Δ <i>p=0,000</i>
	Sev _{мл}	77,4±3,9	62,0±4,0	54,5±2,4 <i>*p=0,000</i>	–	49,8±2,8 <i>*p=0,000</i>	47,4±1,6 <i>*p=0,000</i>	70,4±4,7 ^Δ <i>p=0,001</i>
УИ, мл/м ²	Хе _{мл}	33,4±2,1	38,6±2,4	44,7±2,7 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,000</i>	52,2±3,3 <i>*p=0,000</i> ^Δ <i>p=0,001</i>	54,8±4,6 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,012</i>	60,8±4,6 <i>*p=0,000</i> [#] <i>p=0,03</i>	51,8±6,2 <i>*p=0,000</i>
	Sev _{мл}	39,9±4,4	40,5±2,9	33,9±2,3	–	37,9±3,0	40,1±3,2	49,3±4,5 <i>*p=0,03</i> ^Δ <i>p=0,06</i>
СИ, л/мин/м ²	Хе _{мл}	4,08±0,27	4,47±0,29	4,74±0,32 [#] <i>p=0,007</i>	5,14±0,42 <i>*p=0,002</i> ^Δ <i>p=0,04</i>	5,27±0,47 <i>*p=0,003</i> [#] <i>p=0,02</i>	5,52±0,57 <i>*p=0,003</i> [#] <i>p=0,03</i>	5,91±0,70 <i>*p=0,002</i>
	Sev _{мл}	4,36±0,36	4,77±0,40	3,43±0,24 <i>*p=0,04</i> ^Δ <i>p=0,01</i>	–	3,69±0,35	3,81±0,32	5,3±0,44 <i>*p=0,02</i> ^Δ <i>p=0,000</i>

ОПСС, дин*с*см⁻⁵	Xe_{мл}	2173±122 # <i>p</i> =0,03	1874±137 * <i>p</i> =0,01	1829±154 * <i>p</i> =0,04	1522±147 * <i>p</i> =0,000 ^Δ <i>p</i> =0,000	1554±159 * <i>p</i> =0,000	1574±128 * <i>p</i> =0,000	1699±174 * <i>p</i> =0,01
	Sev_{мл}	1749±127	1258±93 * <i>p</i> =0,002	1578±78 ^Δ <i>p</i> =0,008	—	1563±88	1373±101 * <i>p</i> =0,008 ^Δ <i>p</i> =0,01	1297±72 * <i>p</i> =0,001

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами на аналогичных этапах, Δ - достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом

На этапе насыщения ксеноном в группе $Хе_{\text{младшие}}$ происходило дальнейшее снижение ЧСС, АД_{ср} и ОПСС, что объясняется симпатолитическим эффектом эпидуральной блокады и отрицательным хронотропным эффектом ксенона. Однако введение ксенона в газонаркотическую смесь привело к выраженному, статистически значимому повышению УИ и СИ от исходных значений – на 56,2% и 26% соответственно. Рост УИ был статистически значимым и по сравнению с предыдущим этапом, увеличение СИ было не столь выраженным вследствие относительной брадикардии. Существенное повышение показателей производительности сердца явилось результатом кардиостимулирующего эффекта ксенона.

На этапе кожного разреза и основном этапе анестезии гемодинамика в группе $Хе_{\text{младшие}}$ отличалась исключительной стабильностью. ЧСС оставалось ниже исходных показателей на 20-23%, но по сравнению с предыдущим этапом значимо не менялось. Продолжался выраженный рост УИ и СИ, их значения на этих этапах значительно превысили исходные показатели – на 82% и 35% соответственно. На этом фоне в результате повышения сердечного выброса отмечался рост АД_{ср} по сравнению с исходными показателями, но оно оставалось значимо ниже – на 19-24%. Уровень ОПСС стабилизировался, и в ходе всего вмешательства значимо не менялся.

В группе $Sev_{\text{младшие}}$ на этапе кожного разреза и основном этапе анестезии продолжалось снижение ЧСС – на 16-19%, и выраженное падение АД_{ср} – на 35-38% от исходного уровня. Вероятно, такое значимое снижение АД_{ср} вызвано выраженной вазодилатацией на фоне действия севофлурана и эпидуральной блокады. Но, в то же время, отсутствие гипертензии и тахикардии говорит о выраженной антиноцицептивной защите эпидуральной анестезии. Эти изменения сопровождалось незначительным снижением ОПСС, и на фоне снижения постнагрузки – компенсаторным повышением УИ до исходных значений, и СИ, который исходных значений в ходе анестезии не достиг.

За счет роста показателей гемодинамики в группе $Хе_{\text{младшие}}$ между группами отмечалась статистически значимая ($p \leq 0,05$) разница показателей АД_{ср}, УИ и СИ на этапах кожного разреза и основном этапе. В группе $Хе_{\text{младшие}}$ АД_{ср} было на 24,7% выше, УИ – на 44,6%, СИ – на 42,8% выше, чем в группе $Sev_{\text{младшие}}$.

Показатели этапа окончания анестезии регистрировались после экстубации трахеи. Отмечалось значимое повышение ЧСС и АД_{ср} во всех группах по сравнению с предыдущим этапом, но значения не достигли исходных. При этом АД_{ср} в группе $Хе_{\text{младшие}}$ превышало этот показатель в группе $Sev_{\text{младшие}}$ на 11,5%. УИ в группе анестезии ксеноном незначительно снизился от значений предыдущего этапа, но по-прежнему превышал дооперационные значения – на 55%, и его снижение было обусловлено увеличением ЧСС. СИ возрос и

превышал исходные значения на 45%. В группе Sev_{младшие} УИ превысил исходные показатели на 24%, а СИ – на 21%, изменения были статистически значимы. ОПСС в обеих группах значимо не изменилось, но в группе Хе_{младшие} отмечалось незначительное повышение, а в группе Sev_{младшие} – наоборот, снижение. Таким образом, гемодинамический профиль этапа пробуждения характеризовался сохранением стабильной гемодинамики без тахикардии, гипертензии и периферического вазоспазма.

В группе Sev_{младшие} изменения гемодинамики были в целом типичны и предсказуемы. Начиная с этапа индукции анестезии, под действием кардиодепрессивного и вазодилатирующего действия севофлурана отмечалось снижение ЧСС и постнагрузки, в результате чего происходило незначительное компенсаторное увеличение разового и минутного объемов кровообращения. Этот механизм позволял удерживать стабильную гемодинамику до тех пор, пока под действием эпидуральной анестезии и присущей ей симпатической блокады, а также в результате миорелаксации, не происходила избыточная вазодилатация и уменьшение преднагрузки, что проявилось выраженным снижением АД_{ср}. Подобная гемодинамическая картина наблюдалась на протяжении всего времени анестезии, отчасти депрессия гемодинамики компенсировалась инфузионной терапией. Возвращение показателей гемодинамики к физиологическим происходило только на этапе пробуждения. В исследуемой группе, Хе_{младшие}, гемодинамическая картина была совсем иной. Различия, наблюдаемые до этапа насыщения ксеноном, обусловлены применением в этой группе пропофола, который продемонстрировал большее влияние на ритм сердца, чем на сосудистый тонус. Но с момента насыщения ксеноном проявилось его кардиостимулирующее воздействие, которое компенсировало вазодилатацию, вызванную эпидуральной блокадой. Ксенон не влияет на сосудистый тонус, поэтому не усугублял вазоплегию. Хотя в течение анестезии и происходило снижение артериального давления, но оно оставалось в рамках физиологических значений. И, начиная с этапа кожного разреза, отмечается выраженная статистически достоверная разница между показателями АД_{ср}, УИ и СИ в группах. Стабильная гемодинамика при анестезии ксеноном сохранялась на протяжении всего вмешательства.

3.1.2. Гемодинамический профиль анестезии в группе Хе_{старшие}

Изменения гемодинамики в ходе анестезии у детей группы Хе_{старшие} в сравнении с группой Sev_{старшие} представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Гемодинамика при анестезии у детей 9-17 лет в группах Хе и Sev ($M \pm m$)

Показатели	Вид анестезии	Этапы исследования						
		До анестезии	Индукция	Эпидуральная блокада	Насыщение ксеноном	Кожный разрез	Основной этап	Окончание анестезии
ЧСС, мин	Хе _{ст}	104,1±3,4	99,1±2,7	86,6±3,1 * $p=0,000$ $\Delta p=0,000$	79,5±4,1 * $p=0,000$	79,9±4,6 * $p=0,000$ # $p=0,001$	81,2±4,1 * $p=0,000$	103,5±5,5 $\Delta p=0,000$
	Sev _{ст}	103,9±3,1	110,8±5,0	95,5±3,7 * $p=0,01$ $\Delta p=0,000$	—	91,6±3,7 * $p=0,002$	86,3±4,9 * $p=0,000$	100,8±6,4 $\Delta p=0,03$
АДср, мм.рт.ст	Хе _{ст}	85,4±3,8	72,0±3,5 * $p=0,005$	70,3±3,0 * $p=0,007$ # $p=0,000$	69,8±2,8 * $p=0,001$	67,9±2,6 * $p=0,000$ # $p=0,000$	72,2±1,7 * $p=0,003$ # $p=0,000$	86,1±2,9 $\Delta p=0,000$ # $p=0,006$
	Sev _{ст}	82,5±2,3	67,6±2,0 * $p=0,001$	55,3±1,6 * $p=0,000$ $\Delta p=0,004$	—	51,8±1,5 * $p=0,000$	56,9±2,3 * $p=0,000$	73,3±2,6 * $p=0,04$ $\Delta p=0,000$
УИ, мл/м ²	Хе _{ст}	39,0±5,1	38,6±4,6	40,0±5,2	49,3±6,5 * $p=0,01$ $\Delta p=0,001$	53,5±6,4 * $p=0,000$ # $p=0,02$	51,2±4,7 * $p=0,01$ # $p=0,04$	47,7±5,8 * $p=0,03$
	Sev _{ст}	38,7±2,0	32,8±2,1	33,7±2,4	—	36,2±2,3	39,4±3,1	44,4±1,8 * $p=0,04$ $\Delta p=0,02$
СИ, л/мин/м ²	Хе _{ст}	3,70±0,40	3,54±0,38	3,45±0,38	3,83±0,41	4,31±0,43 * $p=0,02$; $\Delta p=0,01$ # $p=0,01$	4,28±0,39 * $p=0,04$ # $p=0,02$	4,71±0,49 * $p=0,000$
	Sev _{ст}	3,79±0,16	3,52±0,21	2,99±0,25 * $p=0,03$	—	3,11±0,14 * $p=0,01$	3,25±0,21 * $p=0,007$	4,47±0,17 * $p=0,01$ $\Delta p=0,04$

ОПСС, дин*с*см⁻⁵	X _{сг}	1785±169	1661±162	1619±167	1582±167	1427±159 * $p=0,03$	1501±168	1551±130
	Sev _{сг}	1735±74	1395±98 * $p=0,02$	1552±145	—	1307±68 * $p=0,002$	1174±78 * $p=0,000$	1292±82 * $p=0,007$

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами на аналогичных этапах, Δ - достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом

Дооперационные показатели в группе исследования $X_{\text{старшие}}$ и группе сравнения $Sev_{\text{старшие}}$ были практически равны. Исходно в обеих группах отмечалась тахикардия. На этапе индукции у всех больных происходило снижение показателей гемодинамики. Особенно выраженным в обеих группах было снижение АД_{ср}, разница с исходными показателями была статистически достоверна. В группе $Sev_{\text{старшие}}$ наряду с выраженным снижением АД_{ср} отмечалось статистически значимое снижение ОПСС и нарастание тахикардии на 6,7%.

На этапе эпидуральной блокады отмечалась тенденция к дальнейшему угнетению гемодинамики. В обеих группах по сравнению с предыдущим этапом значимо снизилось ЧСС. В группе $X_{\text{старшие}}$ показатели АД_{ср} и УИ остались практически на уровне предыдущего этапа, а СИ и ОПСС незначительно снизились. В группе $Sev_{\text{старшие}}$ отмечалось достоверное снижение АД_{ср} на 33%, и индексов производительности сердца, снижение СИ на 21% было статистически значимо относительно исходного уровня. ОПСС незначительно повысилось.

На этапе насыщения ксеноном происходило дальнейшее снижение ЧСС, значения АД_{ср} остались на уровне предыдущего этапа. При этом отмечался статистически значимый рост УИ. СИ также возрос, но увеличение не было статистически значимо. ОПСС незначительно снизилось.

На этапе кожного разреза и основном этапе анестезии в группе $X_{\text{старшие}}$ сохранялась тенденция к брадикардии без существенного изменения значений ЧСС. АД_{ср} оставалось сниженным на 15-20% относительно исходных цифр без существенного снижения ОПСС. Но начиная с кожного разреза происходило выраженное, статистически достоверное повышение УИ и СИ, которое сохранялось на протяжении всего этапа поддержания анестезии. УИ повысился на 37%, СИ – на 16,5%.

В группе $Sev_{\text{старшие}}$ на этапе кожного разреза происходило дальнейшее незначительное снижение ЧСС, АД_{ср} и ОПСС. На фоне сниженной постнагрузки происходило компенсаторное увеличение УИ и СИ, но оно было статистически незначимым. Значения АД_{ср}, УИ и СИ в группе сравнения были значительно ниже, чем в исследуемой группе: АД_{ср} – на 31%, УИ – на 47,8%, СИ – на 38,6%, и разница была статистически достоверна ($p \leq 0,05$). На этапе поддержания анестезии УИ достиг исходных значений, и в целом наметилась тенденция к росту параметров гемодинамики, но изменения были статистически незначимыми. Сохранялась значительная, статистически достоверная ($p \leq 0,05$) разница показателей АД_{ср}, УИ и СИ между группами: разность значений АД_{ср} составила 26,9%, УИ – 30%, СИ – 31,7%.

Этап окончания анестезии охарактеризовался ростом значений всех параметров гемодинамики. В обеих группах ЧСС практически сравнялась с дооперационными

показаниями, $АД_{ср}$ в группе анестезии ксеноном достигло предоперационных показателей, а в группе анестезии севофлураном $АД_{ср}$, несмотря на значительный рост, оставалось на 11% ниже исходных значений, и на 17,4% ниже значений в группе $Х_{старшие}$. УИ и СИ значительно превысили исходные показатели: в группе $Х_{старшие}$ рост УИ и СИ составил 21,5% и 27,2% соответственно, а в группе $Sev_{старшие}$ – на 14,7% и 17,2%. ОПСС в обеих группах возросло, но не достигло предоперационных значений. По-прежнему отмечалось преобладание гемодинамических показателей группы $Х_{старшие}$, но оно было статистически незначимым.

Как показали исследования Диордиева А.В. с соавторами [2], для детей старшего возраста с ЦП характерна тахикардия в покое как механизм адаптации к повышенной нагрузке на сердечно-сосудистую систему в результате мышечной спастичности. Также в этой возрастной группе детей с ЦП отмечается истощение физиологических компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы на стресс, нагрузку и другие условия изменения функционирования ССС. В отличие от детей дошкольного возраста, которые реагируют на снижение сосудистого тонуса и постнагрузки увеличением сократительной способности миокарда, основной приспособительный механизм сердечно-сосудистой системы у детей старшего возраста – это увеличение ЧСС, а не ударного объема кровообращения. Кроме того, дети старшего возраста имеют большую емкость сосудистого русла нижних конечностей. Симпатолитический эффект эпидуральной блокады суммировался с вазоплегическим действием севофлурана и приводил к резкому увеличению емкости этих сосудов. Таким образом, в ходе анестезии на основе севофлурана и эпидуральной блокады происходило значимое снижение как преднагрузки, так и постнагрузки, на что пациенты преимущественно реагировали повышенной частотой сердечных сокращений, а не увеличением ударного объема. Очевидно, в группе $Х_{старшие}$, где до начала насыщения ксеноном на поддержание анестезии использовался пропофол, вазоплегия была не настолько выраженной, и венозный возврат к сердцу происходил в большем объеме. Это способствовало сохранению ударного объема на дооперационном уровне, и меньшему снижению сердечного выброса. Однако за счет кардиодепрессивного воздействия пропофола и снижения компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы, значимого повышения производительности сердца не происходило. Введение ксенона в газонаркотическую смесь повлияло на картину гемодинамики выраженным повышением показателей УИ и СИ, что способствовало поддержанию физиологических значений $АД_{ср}$ и стабильной гемодинамике на протяжении всего основного этапа анестезии.

3.1.3. Инфузионная терапия

Изменения гемодинамики при различных методиках анестезии привели к разной тактике и объемам инфузионной поддержки в группах исследования и сравнения.

Суммарные объемы инфузионной поддержки и диуреза представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели инфузионной терапии и темпы диуреза в группах анестезии Хе и Sev ($M \pm m$)

Показатели	Группа Хе		Группа Sev	
	Хе _{младшие}	Хе _{старшие}	Sev _{младшие}	Sev _{старшие}
Объем инфузии, мл	695±63	1033±117	830±74	1865±160 *p=0,000
Скорость инфузии, мл/кг/час	11,51±0,55	9,66±0,43	16,96±0,64 *p=0,000	14,19±0,73 *p=0,000
Объем диуреза, мл	430±48	636±75	460±37	947±134 *p=0,02
Скорость диуреза, мл/кг/час	7,15±0,51	6,03±0,47	9,32±0,69 * p=0,01	7,12±0,73

*- статистически значимые различия между соответствующими возрастными подгруппами в группах Хе и Sev, ($p \leq 0,05$)

Как видно из представленных данных, в группах, где использовалась анестезия на основе ксенона, объемы и скорость инфузионной поддержки были значительно меньше, чем в группе сравнения: в группе Хе_{младшие} скорость инфузии была на 32,1% ($p=0,000$) меньше, чем в аналогичной возрастной группе севофлурана, а в группе Хе_{старшие} – на 31,9% ($p=0,000$) меньше, чем в группе Sev_{старшие}.

Основной объем инфузии в группах ксенона вводился на этапах индукции и эпидуральной блокады, т.к. на этих этапах требовалась активная волемическая нагрузка с целью компенсации отрицательных гемодинамических сдвигов. С этапа насыщения ксенона, в результате стабилизации гемодинамики под его действием, инфузионная поддержка требовалась в минимальном объеме.

В группах анестезии севофлураном повышенные объемы инфузии требовались на протяжении всей операции с целью стабилизации гемодинамики. При этом, несмотря на достаточный объем инфузии кристаллоидов, при использовании анестезии севофлураном не всегда удавалось поддерживать физиологические значения сердечного выброса, в связи с чем возникала необходимость в инфузии более волемически активного препарата - гелофузина. Гелофузин применялся у троих детей из группы Sev_{младшие}, что составило 30% от группы, в средней дозе $15,0 \pm 2,0$ мл/кг. В группе Sev_{старшие} гелофузин применялся у 5 больных

(50% от группы), средняя доза составила $9,6 \pm 0,7$ мл/кг. В группах детей, получавших ксенон, введение коллоидных растворов не потребовалось ни одному пациенту.

Скорость диуреза во всех группах была достаточной и соответствовала волемической нагрузке. Однако статистически значимая разница почасового диуреза была только в младших группах Хе и Sev. В группе Хе_{старшие}, несмотря на меньший объем инфузионной терапии, скорость диуреза значительно не отличалась от показателей группы Sev_{старшие}. Средний объем диуреза в группе Хе_{старшие} составлял 61,5% от введенного объема жидкости, тогда как в группе Sev_{старшие} этот показатель составлял 51,2%. В группе Хе_{младшие} объем выделенной жидкости составлял 62%, а в группе Sev_{младшие} - 55,4%. С нашей точки зрения, более активный диурез в группах анестезии ксеноном обусловлен более высоким средним давлением, и, соответственно, лучшей перфузией почек.

3.2. Оценка потребности в препаратах для поддержания анестезии

Препараты, используемые в ходе анестезиологического пособия после индукции, и их дозировки приведены в таблице 12.

Несмотря на то, что во всех группах в качестве основного анальгетического компонента анестезии использовалась эпидуральная блокада, в ряде случаев (смена положения больного на операционном столе, ослабление эффекта эпидуральной блокады при длительных вмешательствах) появлялась необходимость в дополнительной анальгезии, которая обеспечивалась дробным введением фентанила.

Таблица 12 – Средние дозы препаратов для поддержания анестезии ($M \pm m$)

Группы анестезии	Дозы препаратов					
	Пропофол, мг/кг	Севофлуран, об. %	Ксенон, л/мин	Фентанил, мкг/кг/час	Рокуроний, мг/кг/час	Ропивакаин, мг/кг
Хе _{младшие}	$3,58 \pm 0,37$	-	$0,11 \pm 0,004$	$1,17 \pm 0,15^*$ $*p=0,008$	$0,31 \pm 0,03$	$1,89 \pm 0,04$
Sev _{младшие}	-	$1,91 \pm 0,08$	-	$0,56 \pm 0,14$	$0,2 \pm 0,05$	$1,81 \pm 0,05$
Хе _{старшие}	$2,6 \pm 0,18$	-	$0,11 \pm 0,003$	$0,63 \pm 0,1^*$ $*p=0,04$	$0,21 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,03$
Sev _{старшие}	-	$1,82 \pm 0,07$	-	$0,27 \pm 0,11$	$0,1 \pm 0,02$	$1,74 \pm 0,05$

* статистически значимые различия между соответствующими возрастными подгруппами в группах Хе и Sev, ($p \leq 0,05$)

Для поддержания миорелаксации при появлении признаков ее уменьшения вводился рокурония бромид. Как видно из данных таблицы 12, потребность во введении фентанила в группах Хе была достоверно выше, чем в группах Sev. В группе Хе_{младшие} фентанил для поддержания анестезии вводился 17 пациентам, что составило 77% от общего числа больных

в группе. В группе $Sev_{\text{младшие}}$ фентанил получали только трое больных (30% от численности группы). При этом средние дозы фентанила в группе $He_{\text{младшие}}$ в 2,09 раза превышали дозы в группе $Sev_{\text{младшие}}$. Схожая ситуация наблюдалась и в старших возрастных группах: в группе анестезии ксеноном 7 пациентов (46,7%) получали фентанил для дополнительного интраоперационного обезболивания, тогда как в группе $Sev_{\text{старшие}}$ – только 3 (30%). Расход фентанила в группе $He_{\text{старшие}}$ был более чем в 2 раза выше, чем в группе $Sev_{\text{старшие}}$. Расход рокурония также значительно отличался в зависимости от методики анестезии: в группах анестезии ксеноном потребность в миорелаксантах была в 1,5-2 раза выше, чем в группах, где использовался севофлуран.

Таким образом, наше исследование еще раз подтвердило данные других работ, посвященных применению ксенона у детей, о недостаточном анальгетическом потенциале этого анестетика для применения его в качестве моноанестезии. Более выраженная анальгетическая активность ксенона, которую он демонстрирует у взрослых пациентов, говорит о разной МАК ксенона у детей и взрослых. Если у взрослых пациентов МАК ксенона составляет 63-71%, то у детей, по данным регрессионного анализа, проведенного Mapleson [120], МАК предположительно составляет 92%. Однако МАК ксенона может быть снижена путём комбинации с другими ингаляционными анестетиками, в частности, севофлураном.

Большой расход рокурония при анестезии ксеноном свидетельствует о том, что ксенон, в отличие от севофлурана, не обладает миорелаксирующими свойствами и не потенцирует действие миорелаксантов. Севофлуран потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов, таким образом, продлевая действие рокурония и снижая потребность в его введении.

3.2.1. Расход ксенона в различных возрастных группах анестезии

Поскольку ксенон является дорогостоящим анестетиком, мы не могли в своей работе обойти молчанием аспекты его расходования, ведь именно расход ксенона в большей мере определяет стоимость всего анестезиологического пособия.

Средние объемы ксенона, расходуемые на одну анестезию в различных возрастных группах, представлены в таблице 13.

Как показано в таблице 13, расход ксенона был неравномерным в течение анестезии. Общий расход анестетика складывается из объемов, расходуемых на этапе насыщения и на этапе поддержания анестезии ксеноном. Наиболее затратным являлся период насыщения, т.к. в течение него расходовалось 58%-64% объема, используемого за один час поддержания анестезии. Причем у детей младшей группы расход ксенона на килограмм массы тела был выше, чем у детей старшей группы, различия были статистически значимы ($p < 0,00001$).

Таблица 13 – Расход ксенона в различных возрастных группах ($M \pm m$)

Показатели	Хе младшие	Хе старшие
Насыщение Хе, л	5,31 $\pm$ 0,19	6,49 $\pm$ 0,25
Расход Хе на насыщение, л/кг	0,30 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,01* *p=0,0000
Поддержание анестезии Хе, л	18,51 $\pm$ 1,85	18,04 $\pm$ 2,45
Поток Хе на поддержание, л/мин	0,11 $\pm$ 0,004	0,11 $\pm$ 0,003
Общий расход Хе, л	23,82 $\pm$ 1,87	24,53 $\pm$ 2,52
Общий расход Хе, л/час	9,05 $\pm$ 0,31	10,04 $\pm$ 0,6
Время анестезии Хе, час	2,78 $\pm$ 0,38	2,65 $\pm$ 0,34

*- статистически значимые различия между возрастными подгруппами в группе Хе ($p \leq 0,05$)

Таким образом, в первый час анестезии расходовалось наибольшее количество анестетика. В нашей работе расход ксенона на всех этапах анестезии оказался выше, чем в других исследованиях, где средний расход ксенона составляет 7 л/час. По всей видимости, это связано с устройством НДА, на котором проводится анестезия ксеноном. В нашем исследовании повышенный расход ксенона был связан с большим потоком кислорода, который невозможно снизить менее 150 мл/мин, что приводило к пропорциональному увеличению потока ксенона для поддержания его концентрации в газонаркотической смеси 58-62%.

Что касается различий в расходе ксенона в разных возрастных группах, то в младшей группе дозы ксенона на насыщение в расчете на массу тела были выше. При этом скорость потока на этапе поддержания анестезии была одинаковой. Суммарный расход ксенона за время операции в возрастных группах значительно не отличался ($p=0,151$).

3.3. Оценка параметров ИВЛ и газового состава крови

В самом начале исследования мы столкнулись с тем, что при введении ксенона в газонаркотическую смесь возникают изменения параметров ИВЛ, которые представлены в таблице 14. Данные в таблице отражают параметры ИВЛ в группах Хе на двух этапах: до начала подачи ксенона, т.е. на этапе проведения эпидуральной блокады, и после достижения целевой концентрации ксенона 58-62%, т.е. на этапе поддержания анестезии. Для определения достоверности изменений в группах Хе проводилось сравнение с показателями аналогичных этапов анестезии в группах Sev.

Как видно из таблицы 14, параметры ИВЛ в группах Sev на протяжении всей анестезии практически не менялись, и нормокапния поддерживалась при физиологических значениях ДО и P_{insp} . В группах анестезии Хе на этапе эпидуральной блокады, т.е. до начала подачи ксенона в контур НДА, параметры вентиляции были в физиологических пределах и достоверно не отличались от значений в аналогичных возрастных группах Sev.

Таблица 14 – Параметры ИВЛ при анестезии в группах Хе и Sev (M±m)

Группы анестезии	Этапы анестезии					
	Эпидуральная блокада			Основной этап		
	ДО, мл/кг	P _{insp} , смH ₂ O	EtCO ₂ , mmHg	ДО, мл/кг	P _{insp} , смH ₂ O	EtCO ₂ , mmHg
Хе_{младшие}	9,68±0,45	12,63±0,3	40,0±0,8	15,42±0,56*# *#p=0,000	16,71±0,41*# *#p=0,000	44,29±0,74*# *#p=0,000
Sev_{младшие}	10,5±0,25	12,2±0,23	39,64±0,47	10,49±0,33	12,5±0,33	39,6±0,55
Хе_{старшие}	9,33±0,24	11,46±0,25	39,6±0,59	12,03±0,63*# *#p=0,000	14,8±0,8*# *#p=0,000	41,6±0,84
Sev_{старшие}	9,49±0,43	11,8±0,25	39,75±0,70	9,23±0,32	11,92±0,22	39,92±0,60

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами Хе и Sev на аналогичных этапах

После начала подачи ксенона в группе Хе_{младшие} отмечался резкий рост значений ДО при неизменных установках параметров ИВЛ. Попытки снизить дыхательный объем до физиологических значений приводили к развитию гиперкапнии. Для поддержания нормокапнии приходилось увеличивать P_{insp} до значений, которые позволяли поддерживать физиологические значения EtCO₂ – на 32,3% выше исходного уровня (p<0,00001). Несмотря на такое значительное повышение, значения P_{insp} оставались в пределах безопасного уровня и не превышали 22 см H₂O. При этом происходило выраженное, статистически значимое (p<0,00001) возрастание ДО на 59,2% от значений на этапах до подачи ксенона. И даже при таких высоких показателях ДО возникали трудности с поддержанием EtCO₂ в рамках физиологических значений у части больных.

В группе Хе_{старшие} изменения ИВЛ после насыщения ксеноном носили схожий характер, но были менее выражены. Поддерживать нормовентиляцию удавалось при пиковом давлении на вдохе на 29,1% выше исходного (p<0,001), при этом ДО возрастал на 28,9% (p<0,001). Изменения были статистически значимы как при сравнении с предыдущим этапом, так и с группой Sev_{старшие}.

В работах, посвященных методике анестезии ксеноном, нам не встречалось упоминаний подобного феномена. Мы провели более детальный поиск описания этой проблемы в литературе. Итоги наших поисков подробно изложены в обзоре литературы данной работы.

Механизм изменений параметров вентиляции объясняется высокой плотностью ксенона при его относительно небольшой вязкости, что приводит к повышению числа Рейнольдса, и, следовательно, турбулентному потоку газовой смеси и выраженному возрастанию аэродинамического сопротивления дыхательных путей. Чтобы доставить

необходимый объем газа в дистальные отделы дыхательных путей, необходимо создать большее давление на входе в них, которым служит эндотрахеальная трубка. При этом, согласно данным литературы, давление в дистальных отделах дыхательных путей, альвеолярное и трансторакальное давление не повышаются. Таким образом, при ИВЛ с использованием ксенона создается высокий градиент между давлением на входе в дыхательные пути и альвеолярным давлением. Причем, чем меньше площадь поперечного сечения дыхательных путей, тем больше градиент давлений. Этим объясняются более выраженные изменения параметров ИВЛ в группе $X_{\text{младшие}}$, т.к. у младших детей более узкий просвет бронхов и им проводилась ИВЛ через ЭТТ меньшего диаметра, чем детям из группы $X_{\text{старшие}}$. Высокое давление на входе в дыхательные пути создает дополнительную нагрузку на респиратор, но не увеличивает при этом давление в дистальных отделах дыхательных путей.

Еще одной причиной, приводящей к высоким значениям ДО при анестезии ксеноном, является применение НДА, неадаптированного к работе с этим газом. Исследования Goto с соавторами [82] показали, что из четырех типов флоуметров, используемых в конструкции различных НДА, только один из них – роliko-лопастный расходомер – обеспечивал достоверные измерения объемов вентиляции с использованием ксенона. Остальные типы флоуметров требовали калибровки либо перерасчета показателей по формулам. Также точность измеренных показателей дыхательного объема зависела от концентрации ксенона в газонаркотической смеси – чем выше концентрация, тем больше погрешность в измерениях. В исследовании Baumert с соавторами [43], изучавших влияние ксенона на изменения респираторных параметров у свиней, было показано, что при ИВЛ ксенон-кислородной смесью в соотношении 70:30 происходит ложное увеличение регистрируемых показателей ДО, коэффициент увеличения равен 1,37, и требуется корректировка полученных значений ДО. Таким образом, использование неспециализированного НДА может привести к ложному увеличению дыхательного и минутного объемов вентиляции, что и происходило в нашем исследовании. Единственным достоверным показателем в ходе анестезии ксеноном была концентрация CO_2 в выдыхаемой газонаркотической смеси. Вероятно, большинство исследований анестезии ксеноном проводилось с использованием специализированных ксеноновых наркозно-дыхательных аппаратов, поэтому у авторов не возникало трудностей с параметрами ИВЛ и их интерпретацией. С нашей же точки зрения, подобные неточности в измерениях являются существенным недостатком работы с ксеноном на неспециализированном НДА, так как, по сути, лишают анестезиолога одного из ключевых параметров контроля ИВЛ – дыхательного объема.

Учитывая особенности проведения ИВЛ при анестезии ксеноном, мы сочли необходимым провести на основном этапе анестезии оценку параметров КОС и газообмена по анализу капиллярной крови. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Параметры КОС и газового состава капиллярной крови в группах анестезии ксеноном ($M \pm m$)

Группы анестезии	Параметры			
	pH	pCO ₂ , mmHg	pO ₂ , mmHg	sO ₂ , %
Х_{младшие}	7,36±0,01	42,82±1,08	148,1±9,04	98,71±0,23
Х_{старшие}	7,36±0,008	42,29±1,29	164,9±7,37	99,1±0,93

Несмотря на различия в параметрах ИВЛ, показатели анализа газового состава капиллярной крови в группах достоверно не отличались. В обеих группах, благодаря подбору параметров вентиляции для поддержания нормокапнии, нам удалось достичь нормальных значений КОС и газового состава крови.

Наиболее распространенными критериями оценки адекватности анестезии являются уровни глюкозы и лактата сыворотки крови. Гипергликемия является показателем недостаточной защиты от хирургической агрессии, в результате чего происходит активация метаболического стресс-ответа с повышением уровня контринсулярных гормонов, и под их действием – активация процессов глюконеогенеза. Повышение уровня лактата является маркером тканевой гипоксии, которая возникает при нарушении доставки кислорода к тканям в результате централизации кровотока, выраженного периферического сосудистого спазма, гипоксемии в результате нарушения функции внешнего дыхания.

В группах анестезии на основе ксенона мы оценивали показатели кислотно-основного, газового и электролитного состава венозной крови, а также уровни глюкозы и лактата как показатели адекватности анестезиологической защиты от хирургической агрессии. Оценивались пробы венозной крови, взятые до индукции анестезии и через 5 минут после экстубации пациента. Данные анализов приведены в таблице 16.

Все изученные параметры находились в пределах референсных значений, как до операции, так и после. После операции в обеих возрастных группах отмечалось небольшое, статистически незначимое увеличение показателей лактата, однако значения показателя не выходили за пределы допустимых величин.

Таблица 16 – Показатели КОС, газового, электролитного состава, глюкозы и лактата венозной крови в группах Хе ($M \pm m$)

Показатели	Перед индукцией		После экстубации	
	Хе _{младшие}	Хе _{старшие}	Хе _{младшие}	Хе _{старшие}
pH	7,36 $\pm$ 0,01	7,35 $\pm$ 0,006	7,34 $\pm$ 0,01	7,34 $\pm$ 0,02
pCO ₂ , mmHg	40,3 $\pm$ 1,9	42,3 $\pm$ 1,2	44,9 $\pm$ 1,5	45,1 $\pm$ 2,4
pO ₂ , mmHg	57,5 $\pm$ 3,5	50,7 $\pm$ 5,7	64,4 $\pm$ 4,5	61,3 $\pm$ 3,9
sO ₂ , %	80,7 $\pm$ 2,6	74,1 $\pm$ 4,2	81,7 $\pm$ 2,2	74,1 $\pm$ 4,3
K ⁺ , ммоль/л	4,30 $\pm$ 0,15	4,09 $\pm$ 0,12	4,30 $\pm$ 0,08	4,82 $\pm$ 0,1
Na ⁺ , ммоль/л	138 $\pm$ 0,8	138,7 $\pm$ 0,6	142,4 $\pm$ 0,9	138,5 $\pm$ 0,6
Cl ⁻ , ммоль/л	110,4 $\pm$ 1,3	109,5 $\pm$ 0,5	109,6 $\pm$ 1,0	110,9 $\pm$ 1,9
Глюкоза, ммоль/л	4,82 $\pm$ 0,1*	5,09 $\pm$ 0,18*	5,41 $\pm$ 0,16*	5,58 $\pm$ 0,2*
Лактат, ммоль/л	1,31 $\pm$ 0,1	1,18 $\pm$ 0,12	1,46 $\pm$ 0,18	1,32 $\pm$ 0,17

*- достоверность различий между этапами ($p \leq 0,05$)

Динамика уровней глюкозы представлена на рисунке 2.

Повышение уровня глюкозы на послеоперационном этапе в обеих группах было статистически значимым ($p \leq 0,05$), но показатели также оставались в пределах референсных значений.

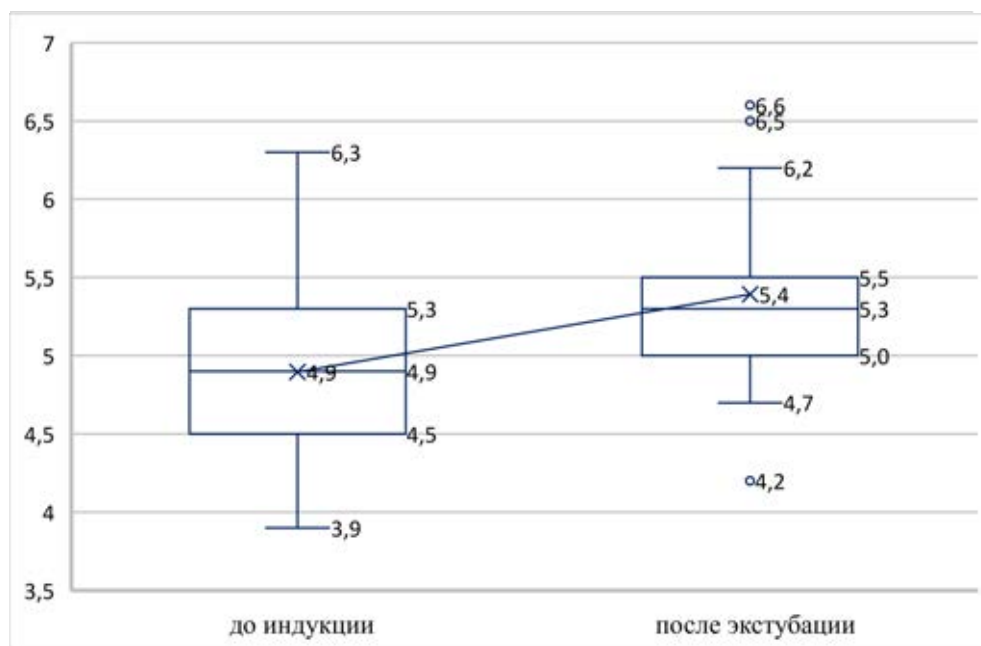


Рисунок 2 – Динамика уровня глюкозы венозной крови группы Хе

Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады обеспечивала высокий уровень анестезиологической защиты от травмы и хирургического стресса, обеспечивала адекватную оксигенацию тканей и кислотно-щелочное равновесие. Проводимая инфузионная терапия способствовала поддержанию нормоволемии и физиологического уровня основных электролитов в крови.

3.4. Особенности течения восстановительного и раннего послеоперационного периода

После окончания операции и наложения гипсовых повязок начинался этап пробуждения. Прекращалась подача ингаляционных анестетиков, проводилась преоксигенация по полуоткрытому контуру с потоком O_2 4-6 л/мин. При восстановлении нормальной глубины и ритма самостоятельного дыхания и снижении концентрации ксенона ниже 20%, а севофлурана – ниже 0,4 об.%, в состоянии умеренной седации при показателях BIS-индекса 70-75 проводилась экстубация трахеи. Нежелательно проводить экстубацию трахеи у пациентов с ДЦП после восстановления сознания, т.к. эти пациенты склонны к развитию синдрома посленаркозного возбуждения, а также постэкстубационного ларингоспазма, и проведение экстубации в ясном сознании может провоцировать возникновение этих нежелательных явлений. На этапе пробуждения фиксировали время от прекращения подачи анестетика до экстубации и до восстановления сознания на оценку 8 и 10 баллов по шкале Aldrete.

Показатели времени экстубации трахеи и пробуждения представлены на рисунке 3.

В группах анестезии ксеноном время всех показателей восстановительного периода было достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем в группах анестезии севофлураном. Ксенон, за счет исключительно низкой растворимости в крови, обладает самыми высокими показателями скорости восстановления сознания среди всех известных анестетиков. Кроме того, поскольку ксенон не угнетает дыхательный центр и не потенцирует действие миорелаксантов, восстановление самостоятельного дыхания происходит сразу после элиминации ксенона из организма.

Временной промежуток между восстановлением сознания от 8 до 10 баллов по Aldrete также исключительно короткий. Фактически пробуждение происходит сразу до ясного сознания, без эффекта остаточной седации.

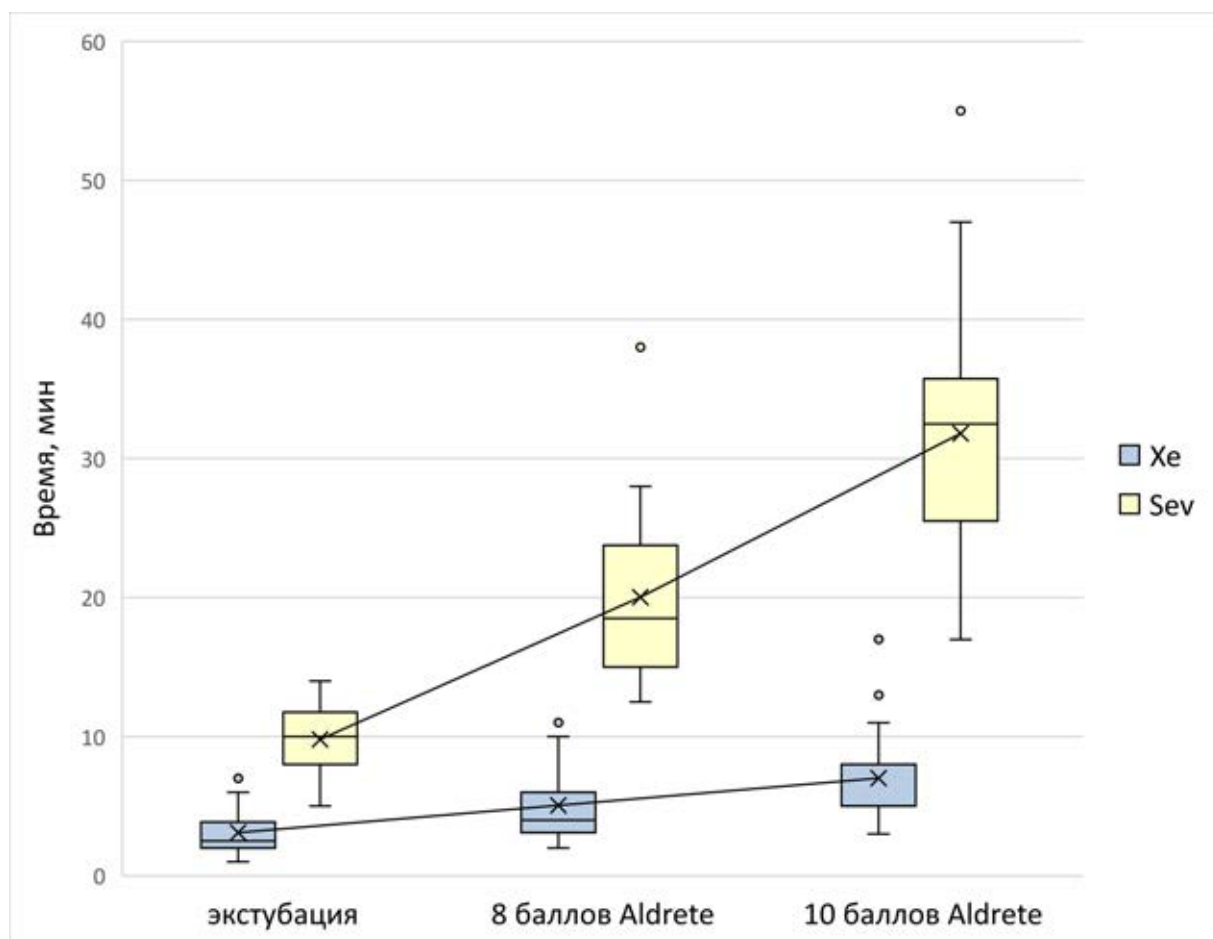


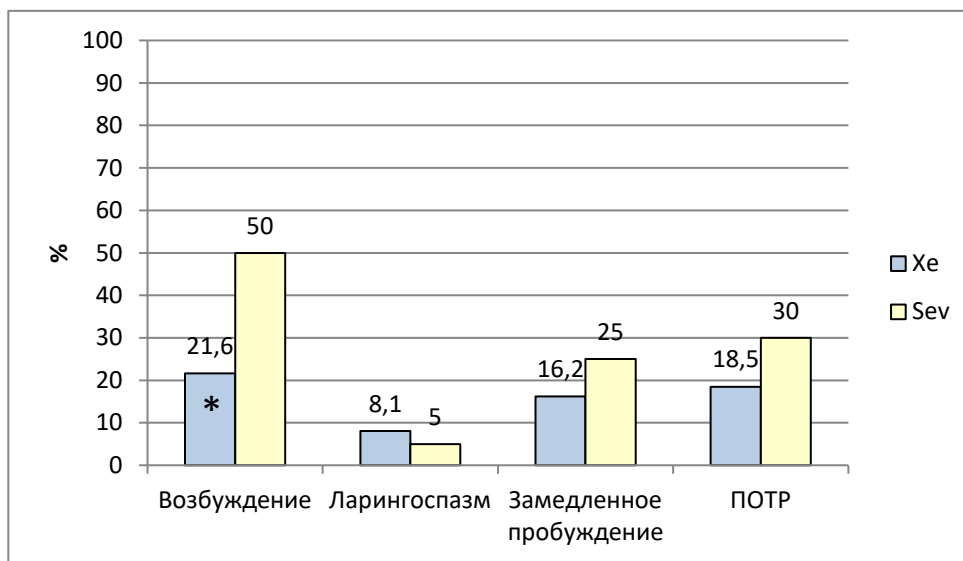
Рисунок 3 – Время экстубации и пробуждения в группах анестезии Xe и Sev (Me (Q1-Q3))

В течение восстановительного и раннего послеоперационного периода регистрировались следующие неблагоприятные явления: постэкстубационный ларингоспазм и стрidor, синдром посленаркозного возбуждения (ажитация и делирий), ПОТР, длительная сонливость. Частота этих явлений представлена на рисунке 4. Ларингоспазм является типичным осложнением восстановительного периода анестезии у детей с ЦП. Это вызвано повышенным тонусом гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей, гортани и глотки. Кроме того, ксенон не подавляет гортаноглоточные рефлексy, а пробуждение при анестезии ксеноном происходит внезапно, поэтому при поздней экстубации трахеи у высока вероятность развития ларингоспазма.

В работах В.Г. Багаева (2014) рекомендует проводить экстубацию трахеи после анестезии ксеноном при значениях BIS 70-74, т.к. сигнал BIS идет с задержкой на 60 сек и не успевает отражать быстро меняющуюся клиническую картину пробуждения пациента.

В нашем исследовании все случаи ларингоспазма после анестезии ксеноном возникали на этапе отработки методики, при несвоевременной экстубации. Впоследствии мы проводили эту манипуляцию только в состоянии умеренной седации пациента, и таких

ситуаций не возникало. В группе Sev ларингоспазм возник только у 1 пациента из младшей группы.



*- достоверность различий с группой сравнения ($p \leq 0,05$)

Рисунок 4 – Частота нежелательных явлений восстановительного и раннего послеоперационного периода в группах анестезии Xe и Sev

Синдром посленаркозного возбуждения является типичным осложнением анестезии севофлураном, особенно часто развивающимся у детей до 5 лет. В группах Sev, действительно, частота развития этого осложнения была довольно высока. Но данные литературы свидетельствуют о низкой частоте этого явления при анестезии ксеноном. Однако в нашем исследовании посленаркозный делирий и агитация после анестезии ксеноном развились у 8 пациентов (21,6%) – у 5 пациентов младшей группы и 3 пациентов старшей группы.

У детей младшей возрастной группы Xe в подавляющем большинстве случаев (у 4 из 5 пациентов) наблюдалась посленаркозная агитация с оценкой 3-4 балла по Watcha, которая требовала последующей медикаментозной седации. У одного ребенка группы Xe_{младшие} посленаркозное возбуждение проявлялось в форме делирия с проявлениями дезориентации.

У детей старшей возрастной группы Xe, напротив, в одном случае наблюдалось психомоторное возбуждение с оценкой 3 балла по Watcha, а делирий с дезориентацией и замедленным пробуждением с оценкой по шкале PAED 16 баллов – у двоих пациентов. По всей видимости, резкое пробуждение сразу до ясного сознания, без эффекта остаточной

седации, может явиться стрессовым фактором для детей с нарушенными когнитивными функциями, и провоцировать дальнейшее развитие психомоторного возбуждения

На этапе отработки методики анестезии Хе самым частым нежелательным явлением посленаркозного периода являлась послеоперационная тошнота и рвота, что полностью соответствует литературным данным. Также в развитии этого явления играла роль предрасположенность пациентов с ДЦП к регургитации желудочного содержимого и рвоте. Оценка риска развития ПОТР и ее профилактика проводились согласно шкале POVOC. Большинство детей имело оценку 2 балла по шкале POVOC и получало в качестве профилактики ПОТР дексаметазон в дозе 0,1-0,15 мг/кг. Согласно расчетам с использованием критерия Фишера, при анестезии ксеноном риск развития ПОТР достоверно увеличивается ($p=0,03$), поэтому мы решили расценивать анестезию ксеноном как дополнительный фактор риска ПОТР и оценивали ее в 1 балл дополнительно к оценке по шкале POVOC. Таким образом, при анестезии ксеноном требовалось проведение профилактики послеоперационной тошноты и рвоты комбинацией дексаметазона и ондансетрона. Этот подход оказался удачным, т.к. позволил снизить частоту ПОТР при анестезии ксеноном. Из последующих 27 пациентов, получавших анестезию ксеноном, ПОТР развилась только у 5, что составило 18,5%.

Несмотря на то, что пробуждение при анестезии ксеноном происходит чрезвычайно быстро, у ряда больных развилось нетипичное для анестезии ксеноном осложнение раннего послеоперационного периода – замедленное пробуждение. У 2 больных в группе Хе_{младшие} (9%) и у 4 больных группы Хе_{старшие} (26,7%), несмотря на ранее появление спонтанного дыхания и экстубацию, на протяжении более 30 минут после прекращения подачи ксенона не происходило восстановления сознания. У двоих пациентов старшей возрастной группы после отсроченного пробуждения возникли проявления посленаркозного делирия с оценкой по шкале PAED 16 баллов – помрачение сознания, дезориентация, галлюцинации. Клиническая картина этих явлений соответствовала описанию центрального антихолинергического синдрома после общей анестезии (Данилов М.С., 2015). По данным экспериментальных исследований, ксенон является антагонистом центральных Н-холинорецепторов. Однако никаких упоминаний взаимосвязи ксенона ксенона и центрального антихолинергического синдрома в литературе мы не нашли.

В группах анестезии севофлураном отсроченное пробуждение отмечалось у пятерых пациентов, что составило 25% от численности групп.

В нашем исследовании ни у одного пациента с ЦП, получившего анестезию на основе ксенона, не развились судороги в интра- и послеоперационном периоде, что подтверждает данные об отсутствии у ксенона проконвульсантной активности.

Таким образом, наиболее значимым нежелательным явлением посленаркозного периода при анестезии ксеноном является послеоперационная тошнота и рвота. Частота встречаемости этого явления без надлежащей профилактики значительно превышает таковую при анестезии севофлураном, и составляет как по данным литературы (Вяткин А.А, 2014), так и по нашим данным, около 60%. Однако если расценивать риск ПОТР при анестезии ксеноном как высокий, и проводить соответствующую профилактику, частота развития ПОТР при анестезии ксеноном не выше, чем при анестезии севофлураном. Частота встречаемости других нежелательных явлений сопоставима с данными групп Sev, а синдром посленаркозного возбуждения при использовании ксенона возникал значительно реже, чем при использовании севофлурана.

3.5. Оценка влияния анестезии на основе ксенона на когнитивные функции

Для оценки динамики показателей когнитивных функций клиническим психологом были обследованы 45 пациентов с ЦП, из них 22 ребенка группы Хе и 10 детей группы Sev. Обследование состояло из 3-х этапов: 1 этап – дооперационная оценка когнитивных функций; 2 этап – оценка когнитивных функций в первые 24 часа после операции; 3 этап – оценка когнитивных функций на 3 сутки после операции.

Исходно у 16 из 22 (72,7%) обследованных пациентов из группы Хе диагностировалась когнитивная дисфункция в форме задержки психоречевого развития или умственной отсталости. Дефицит параметров внимания составлял в среднем 33,6% от возрастной нормы, мышление было снижено на 32,0% от возрастной нормы, память – на 23,5%, конструктивный праксис - на 32%. В среднем когнитивный дефицит составлял 30,2% от возрастной нормы.

У пациентов группы Sev дефицит параметров внимания составил 31,8%, мышления - 32,3%, снижение памяти составляло 20,2%, снижение конструктивного праксиса – 30,5%. Суммарный когнитивный дефицит составлял 28,7% от возрастной нормы. Полученные нами результаты о степени выраженности когнитивного дефицита и преобладающих компонентах в его структуре согласуются с данными литературы.

Результаты дооперационных тестов между группами статистически не отличались.

Результаты нейропсихологического тестирования после операции представлены в таблицах 17 и 18.

В первые сутки после операции у пациентов обеих групп отмечалась повышенная утомляемость, продуктивное время работы составляло $17,25 \pm 0,42$ мин. Послеоперационные изменения мышления по результатам теста Равена носили разнонаправленный характер: в группе Хе произошло увеличение показателей на 2,3%, а в группе Sev – снижение показателей мышления на 12,9% (таблица 17). Изменения не были статистически значимы.

На третьи сутки в обеих группах отмечалось повышение показателей мышления, но в группе анестезии севофлураном оно было незначимо, показатели оставались сниженными на 10% от исходного уровня. При этом в группе Хе отмечалось дальнейшее повышение показателей мышления на 19,2% от исходных значений, что было статистически значимо ($p=0,01$).

Таблица 17 – Показатели памяти и мышления в группах анестезии Хе и Sev на этапах исследования, (Me(Q1-Q3))

Группы анестезии	Мышление (Тест Равена), баллы			Память (тест Лурии), баллы		
	До операции	1-е сутки после	3-и сутки после	До операции	1-е сутки после	3-и сутки после
Группа Хе	13 (5-18,6)	12,25 (8,5-17,8)	14* (8-20,5) <i>*p=0,01</i>	5,3 (4,15-6,2)	5,6 (3,8-6,1)	6,4 (5,4-6,6)
Группа Sev	14,5 (7-26,5)	13,5 (6,5-23,5)	14,0 (6-23,5)	5,6 (4,4-6,75)	5,3 (4,2-6,1)	5,4 (4,45-5,8)

*- достоверность различий между этапами исследования ($p \leq 0,05$)

Тест на запоминание 10 слов по А.Р. Лурия служил для оценки памяти и устойчивости внимания. Статистических различий в объеме памяти до и после операции не отмечалось

Истощаемость внимания оценивалась по динамике количества слов, воспроизводимых в каждом повторении. В группе Sev в первые и третьи сутки после операции отмечалась повышенная истощаемость внимания: на пятом повторении резко снижалось количество воспроизведенных слов по сравнению с предыдущим повторением (рис.5). Это говорит о том, что даже на третьи сутки после операции сохранялась повышенная утомляемость и снижение концентрации внимания. В группе анестезии ксеноном после операции отмечалась большая устойчивость внимания, чем до нее. Кривые истощаемости внимания представлены на рисунке 4.

Дооперационные показатели внимания не отличались между группами (таблица 18). В первые сутки после операции в группе Sev происходило снижение показателей внимания - на 10,9% по результатам теста Шульте и на 14% по результатам корректурной пробы. В группе Хе показатели внимания и его концентрации относительно предоперационного уровня статистически значимо не менялись.

Таблица 18 – Показатели внимания в группах анестезии на этапах исследования

Группы анестезии	Тест Шульте, время (сек)			Корректурная проба (Концентрация внимания, %)		
	До оп.	1 сут п/о	3 сут п/о	До оп.	1 сут п/о	3 сут п/о
Группа Хе	87,6±6,5	90,3±10,3	79,5±5,78	29,5±2,7	28,3±2,0	30,3±1,8
Группа Sev	82,83±10,7	91,5±10,7	86,3±9,13	33,4±3,1	29,6±2,1	28,7±2,6* <i>*p=0,02</i>

*- достоверность различий между этапами исследования ($p \leq 0,05$)

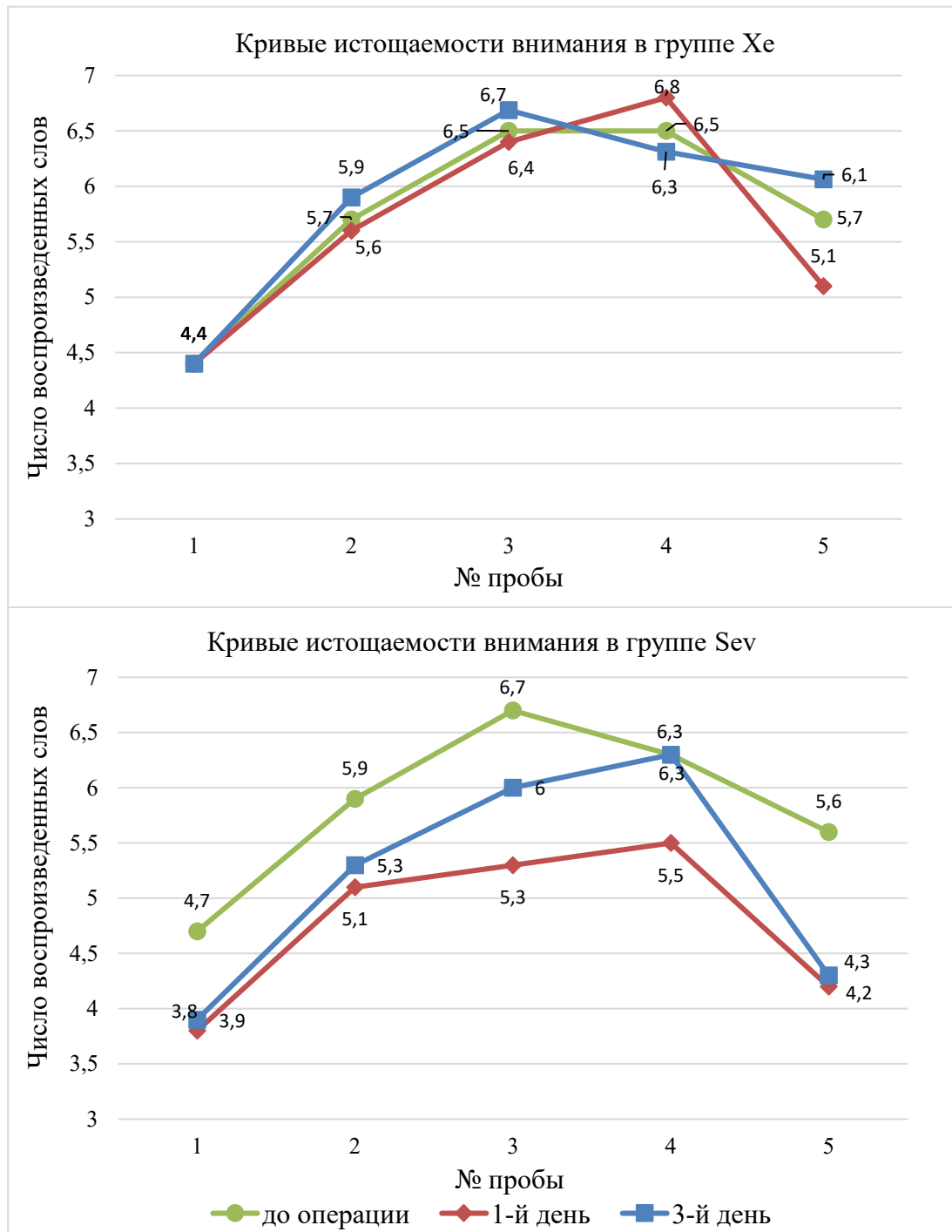


Рисунок 5 – Изменения устойчивости внимания в группах анестезии Хе и Сев

Динамика показателей конструктивного праксиса по методике «кубики Кооса» представлена на рисунке 6. В группе Хе в после операции изменения значений конструктивного праксиса были статистически незначимы. В группе Сев в первые сутки снизились показатели конструктивного праксиса – на 21% от исходных данных, снижение было статистически значимо ($p=0,01$). На третьи сутки показатели группы Хе не только возвращались к исходным значениям, но и превосходили их. В группе Сев также происходил рост показателей когнитивной сферы, но они не достигли исходных значений.

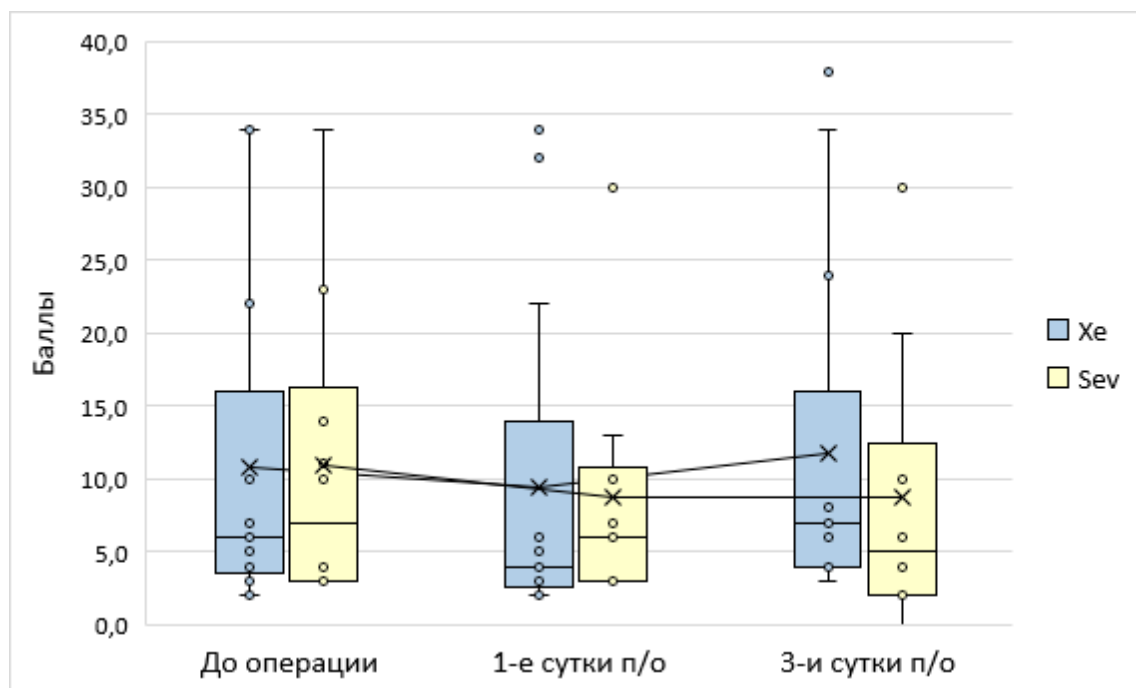


Рисунок 6 – Динамика показателей конструктивного праксиса в группах анестезии Хе и Sev

Таким образом, при анестезии на основе севофлурана происходило умеренное нарастание когнитивного дефицита в первые сутки после операции за счет функций внимания и конструктивного праксиса. На третьи сутки после анестезии сохранялась повышенная истощаемость внимания и снижение его концентрации.

Ксенон не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции в послеоперационном периоде. Ни один из показателей когнитивных функций достоверно не снизился, а к третьим суткам после операции даже произошло увеличение показателей мышления, а также снизилась истощаемость внимания. Такой парадоксальный эффект анестезии можно объяснить терапевтическими свойствами ксенона, которые используются для лечения различных психоневрологических расстройств.

Заключение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады является эффективной методикой, обеспечивающей высокий уровень анестезиологической защиты и гемодинамическую стабильность на всех этапах анестезии при операциях на нижних конечностях у детей с церебральным параличом. Стабильные показатели гемодинамики позволяют сократить объемы инфузионной поддержки во время вмешательства. Отсутствие отрицательного влияния анестезии ксеноном на когнитивные функции, в отличие от анестезии севофлураном, является

неоспоримым преимуществом и сильным аргументом за использование ксенона у детей с неврологической патологией, в частности, с ЦП.

В ходе анестезии ксеноном нами были выявлены сложности в обеспечении нормовентиляции и мониторинге параметров ИВЛ. Ксенон за счет своих физико-химических свойств меняет механику ИВЛ и искажает показания флоуметров НДА, не приспособленного для работы с этим газом. Кроме того, работа с ксеноном на неадаптированном для этого НДА, хоть и является достаточно удобной для анестезиолога и безопасной для пациента, но приводит к повышенному расходу дорогостоящего анестетика.

Отличительной чертой анестезии ксеноном является быстрое пробуждение пациента без эффекта остаточной седации. Однако для пациентов с церебральным параличом полное восстановление сознания сразу после операции является стрессом и может провоцировать развитие посленаркозного возбуждения. Как оказалось, ксенон не лишен способности вызывать различные нежелательные явления посленаркозного периода у детей с церебральным параличом: ПОТР, посленаркозное возбуждение, замедленное восстановление сознания, ларингоспазм. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением анестезии ксеноном на начальных этапах исследования являлась послеоперационная тошнота и рвота. Но если рассматривать ксенон как фактор риска развития ПОТР и проводить соответствующую преднаркозную профилактику этого состояния, то частота его развития оказывается не выше, чем при использовании севофлурана.

Несмотря на наличие некоторых недочетов, исключительная гемодинамическая стабильность анестезии ксеноном и способность сохранять когнитивные функции на дооперационном уровне являются неоспоримым преимуществом применения ксенона у пациентов с ЦП. Возможным вариантом устранения недостатков анестезии на основе ксенона может явиться его комбинация с другими ингаляционными анестетиками, в частности, с севофлураном.

ГЛАВА 4. АНЕСТЕЗИЯ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ КСЕНОНА С СЕВОФЛУРАНОМ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ

Поскольку в нашем исследовании расход ксенона был довольно высок, мы стали искать способы его снижения. Одним из способов уменьшения расхода ксенона является его комбинация с низкими концентрациями паров ингаляционных анестетиков. Такое сочетание усиливает анальгетический и гипнотический эффект анестезии ксеноном и снижает его МАК. Но, поскольку большинство операций на нижних конечностях у детей с церебральным параличом выполняется в условиях регионарной анестезии, оставался открытым вопрос, способен ли ксенон в сниженных концентрациях нивелировать отрицательные гемодинамические эффекты эпидуральной блокады и севофлурана и создать стабильный гемодинамический профиль анестезии.

4.1. Оценка параметров центральной гемодинамики

4.1.1. Гемодинамический профиль анестезии в группе Xe+Sev_{младшие}

Показатели гемодинамики в исследуемой группе Xe+Sev и группе сравнения Sev представлены в таблице 19.

Изменения гемодинамики в группе сравнения были описаны в предыдущей главе, поэтому в данном разделе большее внимание будет уделено параметрам гемодинамики в исследуемой группе Xe+Sev_{младшие}.

До индукции анестезии в обеих группах пациентов отмечалась тахикардия, связанная с холинолитическим действием атропина. В группе Xe+Sev_{младшие} исходные средние значения ОПСС недостоверно превышали показатели в группе Sev_{младшие}.

На этапе индукции в исследуемой группе отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) снижение АД_{ср} и ОПСС: АД_{ср} снизилось на 16,0%, ОПСС - на 25,8% от исходных значений. Снижение этих показателей являлось результатом угнетающего действия севофлурана на периферический сосудистый тонус. В ответ на снижение постнагрузки произошло рефлекторное увеличение СИ, а УИ и ЧСС значимо не менялись.

Этап эпидуральной блокады охарактеризовался выраженным снижением показателей центральной гемодинамики: ЧСС, АД_{ср}, ударного и сердечного индексов с параллельным увеличением ОПСС. Изменения гемодинамики были вызваны суммарным угнетающим действием севофлурана и эпидуральной блокады на сосудистый тонус и сократимость миокарда. Изменения гемодинамики в группах исследования и сравнения на описанных этапах были однонаправлены и практически идентичны, поэтому достоверных различий значений между группами не было.

Таблица 19 – Гемодинамика при анестезии у детей 3-8 лет в группах Хе+Sev и Sev, ($M \pm m$)

Показатели	Вид анестезии	Этапы исследования						
		До анестезии	Индукция	Эпидуральная блокада	Насыщение ксеноном	Кожный разрез	Основной этап	Окончание анестезии
ЧСС, мин	Хе+Sev _{мл}	126,8±3,9	121,0±4,0	105,6±3,1 * $p=0,000$ $\Delta p=0,000$	91,6±3,3 * $p=0,000$ $\Delta p=0,003$	92,6±3,7 * $p=0,000$	89,7±2,9 * $p=0,000$	121,3±2,6 $\Delta p=0,001$
	Sev _{мл}	120,2±5,8	116,3±4,2	105,5±4,2 * $p=0,013$	—	100,7±3,2 * $p=0,002$	97,7±3,3 * $p=0,000$	110,1±4,9 $\Delta p=0,03$
АДср, мм.рт.ст	Хе+Sev _{мл}	75,5±3,3	63,4±2,7 * $p=0,003$	57,5±2,0 * $p=0,000$	61,9±2,0 * $p=0,001$	61,5±2,3 * $p=0,002$ # $p=0,001$	61,4±1,9 * $p=0,000$ # $p=0,000$	69,5±2,0 $\Delta p=0,006$
	Sev _{мл}	77,4±3,9	62,0±4,0	54,5±2,4 * $p=0,000$	—	49,8±2,8 * $p=0,000$	47,4±1,6 * $p=0,000$	70,4±4,7 $\Delta p=0,001$
УИ, мл/м ²	Хе+Sev _{мл}	38,9±3,4	35,8±2,6	32,2±2,0	45,0±2,0 * $p=0,005$ $\Delta p=0,000$	47,6±2,4 * $p=0,003$ # $p=0,01$	54,3±0,87 * $p=0,000$ # $p=0,003$	51,6±2,0 * $p=0,001$
	Sev _{мл}	39,9±4,4	40,5±2,9	33,9±2,3	—	37,9±3,0	40,1±3,2	49,3±4,5 * $p=0,03$ $\Delta p=0,06$
СИ, л/мин/м ²	Хе+Sev _{мл}	4,37±0,25	4,45±0,21	3,65±0,19 * $p=0,02$	4,03±0,2	4,68±0,22 # $p=0,04$	4,6±0,28 # $p=0,03$	5,21±0,36 * $p=0,03$
	Sev _{мл}	4,36±0,36	4,77±0,40	3,43±0,24 * $p=0,04$ $\Delta p=0,01$	—	3,69±0,35	3,81±0,32	5,3±0,44 * $p=0,02$ $\Delta p=0,000$

ОПСС, дин*с*см⁻⁵	Xe+Sev _{мл}	2045±132	1516±84 * $p=0,000$	1767±72 * $p=0,04$ $\Delta p=0,02$	1757±99 * $p=0,02$	1664±93 * $p=0,009$	1560±82 * $p=0,000$	1476±194 * $p=0,004$
	Sev _{мл}	1749±127	1258±93 * $p=0,002$	1578±78 $\Delta p=0,008$	—	1563±88	1373±101 * $p=0,008$ $\Delta p=0,01$	1297±72 * $p=0,001$

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами на аналогичных этапах, Δ - достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом

На этапе индукции в исследуемой группе отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) снижение АД_{ср} и ОПСС: АД_{ср} снизилось на 16,0%, ОПСС - на 25,8% от исходных значений. Снижение этих показателей являлось результатом угнетающего действия севофлурана на периферический сосудистый тонус. В ответ на снижение постнагрузки произошло рефлекторное увеличение СИ, а УИ и ЧСС значимо не менялись.

Этап эпидуральной блокады охарактеризовался выраженным снижением показателей центральной гемодинамики: ЧСС, АД_{ср}, ударного и сердечного индексов с параллельным увеличением ОПСС. Изменения гемодинамики были вызваны суммарным угнетающим действием севофлурана и эпидуральной блокады на сосудистый тонус и сократимость миокарда. Изменения гемодинамики в группах исследования и сравнения на описанных этапах были однонаправлены и практически идентичны, поэтому достоверных различий значений между группами не было.

Начиная с этапа насыщения ксеноном, тактика анестезиологического пособия в группе Хе+Sev_{младшие} отличалась от таковой в группе Sev_{младшие}. На данном этапе в группе Хе+Sev_{младшие} происходило дальнейшее урежение ЧСС – на 13% от предыдущего этапа и на 27,7% относительно исходных значений, различия были статистически достоверны ($p \leq 0,05$). На данном этапе отчетливо проявился кардиостимулирующий эффект ксенона – отмечалось значительное, статистически значимое повышение УИ на 39,7% относительно значений на этапе эпидуральной блокады ($p \leq 0,05$). На фоне относительной брадикардии рост СИ и АД_{ср} был не столь значительным и составил 10,4% и 8,7% от значений предыдущего этапа. ОПСС оставалось на прежнем уровне.

Этап кожного разреза охарактеризовался дальнейшим ростом показателей производительности сердца, УИ возрос на 22,3% от исходных значений, СИ – на 7%. ЧСС и АД_{ср} оставались на уровне предыдущего этапа, ОПСС незначительно возросло.

На основном этапе анестезии происходил дальнейший рост УИ – на 39,6% от исходных значений, остальные показатели оставались на уровне значений предыдущего этапа. ЧСС была на 8,0% ниже, чем в группе сравнения.

В целом, гемодинамический профиль в группе Хе+Sev_{младшие} на этапах кожного разреза и поддержания анестезии был типичен для анестезии ксеноном: относительная брадикардия на фоне высоких индексов производительности сердца и физиологических значений АД_{ср} и ОПСС. Значения УИ, СИ и АД_{ср} в группе Хе+Sev_{младшие} были значительно выше, чем в группе Sev_{младшие}: на этапе кожного разреза - на 23,5%, 25,6% и 27,1%, а на основном этапе - на 29,5%, 33,1% и 20,7% соответственно. Различия показателей были статистически достоверны.

Этап окончания анестезии охарактеризовался ростом всех показателей гемодинамики, кроме ОПСС. ЧСС в группе $\text{Xe}+\text{Sev}_{\text{младшие}}$ практически сравнялась с дооперационными показателями. АД_{ср} повысилось относительно предыдущего этапа на 13%, но оставалось ниже дооперационных значений. Показатели УИ и СИ значительно превышали исходные цифры – на 32,6% и на 19,2% соответственно. ОПСС незначительно снизилось относительно предыдущего этапа, и было ниже исходных показателей на 27,8%.

Гемодинамический профиль анестезии в группе $\text{Xe}+\text{Sev}_{\text{младшие}}$ до этапа насыщения ксенона был сопоставим с изменениями в группе $\text{Sev}_{\text{младшие}}$, и показатели между группами статистически не отличались. Отличия возникали на этапе насыщения ксеноном в результате его стимулирующего действия в виде выраженного повышения УИ и умеренного повышения СИ и АД_{ср}. Учитывая, что ксенон использовался в концентрациях 50-52%, а также присутствие в газонаркотической смеси паров севофлурана, эти изменения были не столь выражены, как при применении ксенона в качестве единственного ингаляционного анестетика в концентрации около 60%. Однако ксенон даже в сниженных концентрациях обеспечивал стабильную гемодинамику на протяжении всего вмешательства. В отличие от севофлурана, ксенон не вызывает выраженной вазодилатации и не снижает венозный возврат к правому желудочку, а также улучшает диастолическое расслабление миокарда, благодаря чему сердечный выброс поддерживается на уровне, близком к дооперационному. Вероятно, лузитропное воздействие ксенона на миокард левого желудочка носит дозозависимый характер, и концентрация ксенона 50% была достаточной для его обеспечения.

4.1.2. Гемодинамический профиль анестезии в группе $\text{Xe}+\text{Sev}_{\text{старшие}}$

Показатели гемодинамики в старших группах $\text{Xe}+\text{Sev}$ и Sev на этапах анестезии представлены в таблице 20.

Подробное описание гемодинамических изменений в группе $\text{Sev}_{\text{старшие}}$ было приведено в предыдущей главе, поэтому в данном разделе мы отметили лишь ключевые моменты в сравнении с гемодинамическим профилем анестезии $\text{Xe}+\text{Sev}_{\text{старшие}}$. Статистически значимых различий в исходных данных между группами не выявлено. На этапе индукции произошло незначительное увеличение ЧСС и снижение остальных показателей: АД_{ср} на 12,9%, УИ на 12,5%, СИ на 10%, ОПСС на 19,3%. Снижение СИ и ОПСС было статистически достоверно ($p \leq 0,05$). Изменения гемодинамики обусловлены отрицательным воздействием севофлурана на сосудистый тонус

На этапе эпидуральной блокады отмечалось статистически достоверное ($p \leq 0,05$) снижение АД_{ср} на 25,8%, УИ – на 16,9%, СИ на 17,8% по сравнению с исходными данными. Снижение ЧСС было менее выраженным, а также отмечалось незначительное повышение ОПСС.

Таблица 20 – Гемодинамика при анестезии у детей 9-17 лет в группах Хе+Sev и Sev ($M \pm m$)

Показатели	Вид анестезии	Этапы исследования						
		До анестезии	Индукция	Эпидуральная блокада	Насыщение ксеноном	Кожный разрез	Основной этап	Окончание анестезии
ЧСС, мин	Хе +Sev _{ст}	103,1±5,0	106,2±6,4	97,8±5,5	90,5±5,2 * $p=0,03$	89,6±5,0 * $p=0,02$	83,9±5,2 * $p=0,007$	101±4,6
	Sev _{ст}	103,9±3,1	110,8±5,0	95,5±3,7 * $p=0,01$ $\Delta p=0,000$	–	91,6±3,7 * $p=0,002$	86,3±4,9 * $p=0,000$	100,8±6,4 $\Delta p=0,03$
АДср, мм.рт.ст	Хе +Sev _{ст}	79,0±3,4	68,8±2,8 * $p=0,004$	58,6±1,7 * $p=0,000$ $\Delta p=0,007$	64,0±1,9 * $p=0,001$ $\Delta p=0,001$	65,5±1,5 * $p=0,001$ # $p=0,000$	65,9±1,5 * $p=0,001$ # $p=0,001$	82,4±2,6 $\Delta p=0,000$ # $p=0,04$
	Sev _{ст}	82,5±2,3	67,6±2,0 * $p=0,001$	55,3±1,6 * $p=0,000$ $\Delta p=0,004$	–	51,8±1,5 * $p=0,000$	56,9±2,3 * $p=0,000$	73,3±2,6 * $p=0,04$ $\Delta p=0,000$
УИ, мл/м ²	Хе +Sev _{ст}	38,4±3,8	35,6±2,9	31,9±1,15	39,9±2,4 $\Delta p=0,000$	42,7±2,2 * $p=0,045$ # $p=0,03$	46,7±2,2 * $p=0,003$ # $p=0,049$	50,8±2,6 * $p=0,006$
	Sev _{ст}	38,7±2,0	32,8±2,1	33,7±2,4	–	36,2±2,3	39,4±3,1	44,4±1,8 * $p=0,04$ $\Delta p=0,02$
СИ, л/мин/м ²	Хе +Sev _{ст}	3,82±0,2	3,44±0,12 * $p=0,03$	3,14±0,13 * $p=0,006$	3,5±0,18 $\Delta p=0,007$	3,9±0,2 $\Delta p=0,005$ # $p=0,002$	3,87±0,19 # $p=0,006$	4,65±0,26 * $p=0,006$
	Sev _{ст}	3,79±0,16	3,52±0,21	2,99±0,25 * $p=0,03$	–	3,11±0,14 * $p=0,01$	3,25±0,21 * $p=0,007$	4,47±0,17 * $p=0,01$ $\Delta p=0,04$

ОПСС, дин*с*см⁻⁵	Xe +Sev _{ст}	1842±152	1487±104 * $p=0,005$	1659±127	1599±81	1529±32 * $p=0,02$ # $p=0,01$	1506±543 * $p=0,01$ # $p=0,002$	1570±83 * $p=0,03$ # $p=0,01$
	Sev _{ст}	1735±74	1395±98 * $p=0,02$	1552±145	—	1307±68 * $p=0,002$	1174±78 * $p=0,000$	1292±82 * $p=0,007$

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами на аналогичных этапах, Δ - достоверность различий по сравнению с предыдущим этапом

Начиная с этапа насыщения ксеноном происходило дальнейшее снижение ЧСС, значительный рост АД_{ср} и показателей УИ и СИ. Повышение этих показателей было значимо относительно предыдущего этапа, УИ даже превысил дооперационные значения. Но значения АД_{ср} и СИ оставались ниже исходных.

На этапе кожного разреза изменения носили прежний характер – продолжалось дальнейшее снижение ЧСС, АД_{ср} практически не изменилось относительно предыдущего этапа, при этом ЧСС и АД_{ср} были значительно ниже исходных значений. Отмечался значительный рост ударного и сердечного индексов – СИ достиг дооперационных значений, а УИ превысил их на 11,2%. На данном этапе значения среднего АД и индексов работы сердца значительно превышали показатели в группе сравнения: АД_{ср} – на 26,4%, УИ – на 17,9%, СИ – на 25,8%. Различия были статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

На этапе поддержания анестезии ЧСС, АД_{ср}, СИ и ОПСС оставались практически неизменными, но продолжался дальнейший рост УИ, его значения превышали исходные на 21,6%.

На этапе окончания анестезии ЧСС значительно возросла и практически сравнялась с исходными значениями, АД_{ср}, УИ и СИ превышали исходные значения на 4,3%, 32,2%, 21,7% соответственно. ОПСС оставалось сниженным относительно дооперационных значений на 14,7%. Стабильная гемодинамика без гипертензии и значимой тахикардии, отсутствие периферического вазоспазма свидетельствуют об адекватной анестезии.

В целом, изменения гемодинамики в группе Хе+Sev_{старшие} на этапе кожного разреза и основном этапе были характерны для картины анестезии ксеноном: это склонность к брадикардии с регулярным и маловариабельным ритмом, физиологичные значения АД_{ср} и ОПСС, а также высокие показатели УИ и СИ, которые способствуют стабильному течению анестезии во время всей операции. Показатели АД_{ср} и индексов работы сердца значительно превышали значения в группе анестезии севофлураном, что является несомненным преимуществом методик анестезии на основе ксенона.

Таким образом, анестезия на основе ксенона в сочетании с севофлураном и эпидуральной блокадой обеспечила стабильную гемодинамику без гипердинамических реакций в течение всего вмешательства. Повышение УИ и СИ было менее выраженным, чем при использовании ксенона в качестве единственного ингаляционного анестетика, но даже в концентрациях 50-52% ксенону оказалось под силу нивелировать кардиодепрессивное и вазоплегическое воздействие эпидуральной блокады и севофлурана и стабилизировать гемодинамику на основном этапе анестезии.

4.1.3. Инфузионная терапия

Различия гемодинамических профилей между группами исследования и сравнения обусловили и разные объемы и тактику инфузионной терапии в ходе вмешательства. Базовым инфузионным раствором во всех группах анестезии был полиионный сбалансированный кристаллоидный раствор Йоностерил. При необходимости более активной волемической поддержки использовался коллоидный раствор на основе 4% сукцинированного желатина Гелофузин. С целью предупреждения нежелательных гемодинамических в результате воздействия эпидуральной анестезии и севофлурана перед началом анестезии и во время индукции во всех группах анестезии проводилась преинфузия в объеме 8-10 мл/кг в течение 20-30 минут. Таким образом, наибольший объем инфузионных растворов вводился в течение первого часа анестезии. Дальнейшая скорость введения инфузионных растворов зависела от реакции гемодинамики на компоненты анестезиологического пособия и перемену положения тела пациента на операционном столе. Суммарные объемы инфузионной поддержки и диуреза представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели инфузионной терапии и темпов диуреза в группах анестезии Хе+Sev и Sev ($M \pm m$)

Показатели	Группа Хе+Sev		Группа Sev	
	Хе+Sev _{младшие}	Хе+Sev _{старшие}	Sev _{младшие}	Sev _{старшие}
Объем инфузии, мл	667±55	1108±142	830±74 *p=0,001	1865±160 *p=0,000
Скорость инфузии, мл/кг/час	12,13±0,53	9,89±0,65	16,96±0,64 * p=0,000	14,19±0,73 * p=0,000
Объем диуреза, мл	362,5±40,1	585,8±52,8	460±37	947±134 * p=0,02
Скорость диуреза, мл/кг/час	5,54±0,82	5,45±0,48	9,32±0,69 * p=0,01	7,12±0,73 * p=0,03

Как видно из данных, представленных в таблице 21, для поддержания стабильной гемодинамики в группах анестезии Хе+Sev требовались значительно меньшие объемы инфузии, чем в группах анестезии севофлураном. Скорость инфузии была значимо ($p \leq 0,05$) ниже в группах Хе+Sev, чем в группах Sev – на 30% в старшей группе и на 28,4% в младшей группе.

В группах Sev некоторой части пациентов для стабилизации гемодинамики проводилась инфузия гелофузина - в группе Sev_{младшие} троим пациентам (30%), а в группе Sev_{старшие} – пятерым пациентам (50%). Средние дозы составляли 15,0±2,0 мл/кг и

9,6±0,7мл/кг соответственно. В группах анестезии Хе+Sev инфузия гелофузина потребовалась только одному пациенту старшей группы в дозе 7,5 мл/кг. Инфузия проводилась для компенсации отрицательной гемодинамической реакции на эпидуральную блокаду и смену положения тела после нее.

Скорость и объем диуреза в группах Хе+Sev были значительно ниже, чем в группах Sev, и соответствовали волемической нагрузке.

Таким образом, применение анестезии на основе ксенона и севофлурана позволило сократить волемическую нагрузку и практически отказаться от использования коллоидных растворов.

4.2. Оценка потребности в препаратах для поддержания анестезии

Дозы препаратов, используемых для поддержания анестезии, представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Средние дозы препаратов для поддержания анестезии в группах Хе+Sev и Sev ($M \pm m$)

Группы анестезии	Дозы препаратов				
	Севофлуран, об. %	Ксенон, л/мин	Фентанил, мкг/кг/час	Рокуроний, мг/кг/час	Ропивакаин, мг/кг
Хе+Sev _{младшие}	0,52±0,03	0,08±0,004	0,76±0,2	0,15±0,03	1,84±0,04
Sev _{младшие}	1,91±0,08	-	0,56±0,14	0,2±0,05	1,81±0,05
Хе+Sev _{старшие}	0,54±0,02	0,07±0,005	0,29±0,08	0,08±0,01	1,69±0,06
Sev _{старшие}	1,82±0,07	-	0,27±0,11	0,1±0,02	1,74±0,05

Поддержание анестезии в группах Хе+Sev осуществлялось смесью ксенона и севофлурана. Напомним, что ксенон в концентрациях, приблизительно равных 1 МАК, не обладает достаточными анальгетическими свойствами у детей, и в ходе операции требуется усиление анальгетического компонента анестезии фентанилом. Казалось бы, минимальные концентрации севофлурана неспособны значимо повлиять на потребность в фентаниле в ходе операции, однако в группах Хе+Sev дозы фентанила значимо не отличались от доз, применяемых в группах Sev. Дозы рокурония для поддержания миорелаксации также значимо не отличались между группами. Несмотря на то, что ксенон не влияет на мышечный тонус и не потенцирует действие миорелаксантов, сочетание с небольшими концентрациями севофлурана дает эффект, сопоставимый с действием на мышечный тонус севофлурана в дозе 0,8 - 1 МАК.

Расход ксенона в различных возрастных группах анестезии Xe+Sev

Снижение расхода дорогостоящего анестетика ксенона – одна из причин его использования совместно с севофлураном. Данные расхода ксенона в разных группах анестезии представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Расход ксенона в возрастных группах анестезии Xe+Sev ($M \pm m$)

Показатели	Xe+Sev младшие	Xe+Sev старшие
Насыщение Xe, л	4,33 $\pm$ 0,21	5,48 $\pm$ 0,3
Расход Xe на насыщение, л/кг	0,27 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01 * $p=0,0000$
Поддержание анестезии Xe, л	14,83 $\pm$ 1,97	14,45 $\pm$ 1,46
Поток Xe на поддержание, л/мин	0,08 $\pm$ 0,004	0,07 $\pm$ 0,005
Общий расход Xe, л	19,16 $\pm$ 1,77	19,93 $\pm$ 1,44
Общий расход Xe, л/час	7,62 $\pm$ 0,4	8,06 $\pm$ 0,3
Время анестезии Xe, час	2,82 $\pm$ 0,39	2,54 $\pm$ 0,23

*- достоверность различий между подгруппами ($p \leq 0,05$)

Уменьшение концентрации ксенона в газонаркотической смеси до 50-52% ожидаемо отразилось на объемах его использования в ходе анестезии. Сочетание ксенона с севофлураном в минимальной концентрации на вдохе не только обеспечивало более выраженную интраоперационную анальгезию, но и являлось более экономически целесообразным, так как позволяло достоверно ($p \leq 0,05$) снизить поток ксенона на всех этапах анестезии в обеих возрастных группах Xe+Sev, и, следовательно, значительно уменьшить общий расход ксенона на 19,5% в младшей возрастной группе и на 18,7% - в старшей.

4.3. Оценка параметров ИВЛ и газового состава крови

Одним из недостатков анестезии на основе ксенона является значимое увеличение аэродинамического сопротивления дыхательных путей вследствие высокой плотности ксенон-кислородной смеси. Использование ксенона в высокой концентрации искажает показания флоуметров НДА, непригодного для работы с этим газом. Эти эффекты носят дозозависимый характер, поэтому мы предположили, что уменьшение концентрации ксенона в газонаркотической смеси позволит лучше контролировать параметры ИВЛ и снизит погрешность измерений датчиков потока.

Параметры ИВЛ при анестезии в группах Xe+Sev представлены в таблице 24.

До введения ксенона в газонаркотическую смесь параметры ИВЛ в группах Xe+Sev достоверно не отличались от значений в группе Sev. После начала насыщения ксеноном в

группе Xe+Sev_{младшие} происходило статистически значимое увеличение ДО на 40% относительно исходных данных и показателей в группе Sev_{младшие} (p=0,000).

Таблица 24 – Параметры ИВЛ в группах Xe+ и Sev (M±m)

Группы анестезии	Этапы анестезии					
	Эпидуральная блокада			Основной этап		
	ДО, мл/кг	P _{insp} , смH ₂ O	EtCO ₂ , mmHg	ДО, мл/кг	P _{insp} , смH ₂ O	EtCO ₂ , mmHg
Xe+Sev_{младшие}	10,47±0,37	12,5±0,39	39,69±0,45	14,66±0,77*# *#p=0,000	14,46±0,67*# *#p=0,017	40,3±0,44
Sev_{младшие}	10,5±0,25	12,2±0,23	39,64±0,47	10,49±0,33	12,5±0,33	39,6±0,55
Xe+Sev_{старшие}	9,34±0,53	11,66±0,27	40,0±0,62	11,67±0,77*# *#p=0,02	12,67±0,55	40,83±0,42
Sev_{старшие}	9,49±0,43	11,8±0,25	39,75±0,70	9,23±0,32	11,92±0,22	39,92±0,60

*- достоверность различий с исходными значениями, # - достоверность различий между подгруппами Xe и Sev на аналогичных этапах

Также отмечался умеренный статистически значимый рост пикового давления на вдохе – на 15,7% от данных до насыщения ксеноном и относительно показателей группы сравнения (p=0,017). Несмотря на статистически значимые изменения параметров ИВЛ, их рост не был клинически значим, т.к. данные показатели не выходили за пределы безопасных значений и позволяли поддерживать нормокапнию без изменений соотношения фаз дыхательного цикла и РЕЕР.

В группе Xe+Sev_{старшие} после насыщения ксеноном статистически значимо (p=0,02) увеличивался только дыхательный объем – на 25 % от исходных значений и данных в группе Sev_{младшие}, P_{insp} возрастало лишь на 8,5%. При данных изменениях параметров ИВЛ удавалось без дополнительных усилий поддерживать нормокапнию, поэтому изменения не были значимы клинически

Более выраженные изменения в младшей группе Xe+Sev обусловлены меньшим диаметром бронхов и эндотрахеальной трубки у детей младшего возраста.

В целом, снижение концентрации ксенона в газонаркотической смеси сделало ИВЛ более управляемой, чем при анестезии ксеноном в концентрации 58-62%, без склонности к гиперкапнии, а также привело к уменьшению погрешности датчиков потока. Благодаря снижению фракции ксенона во вдыхаемой смеси произошло пропорциональное увеличение фракции кислорода до 40-45%, что уменьшало риск интраоперационной гипоксии.

Для контроля адекватности параметров ИВЛ, с целью мониторинга оксигенации и влияния анестезии на основе ксенона на газообмен и кислотно-щелочное состояние мы оценивали на основном этапе анестезии показатели газового состава и КОС капиллярной крови. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Параметры КОС и газового состава капиллярной крови в группах анестезии Xe+Sev ($M \pm m$)

Группы анестезии	Параметры			
	pH	pCO ₂ , mmHg	pO ₂ , mmHg	sO ₂ , %
Xe+Sev_{младшие}	7,36±0,01	39,75±1,03	161,5±7,69	99,1±0,17
Xe+Sev_{старшие}	7,37±0,007	38,88±0,9	155,0±4,18	99,1±0,13

Согласно представленным данным, в обеих группах анестезии Xe+Sev КОС и параметры газового состава капиллярной крови находились в пределах нормы, что свидетельствовало об адекватной оксигенации и параметрах ИВЛ.

Для контроля оксигенации, выявления возможных изменений газового, кислотно-основного и электролитного состава крови, определения уровней лактата и глюкозы венозной крови как маркеров неадекватной анестезиологической защиты от хирургического стресса мы сравнивали параметры проб венозной крови, взятых до индукции и через 5 минут после окончания анестезии. Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Показатели pH, газового и электролитного состава крови, глюкозы и лактата в группах анестезии Xe+Sev

Показатели	Перед индукцией		После экстубации	
	Xe+Sev _{младшие}	Xe+Sev _{старшие}	Xe+Sev _{младшие}	Xe+Sev _{старшие}
pH	7,36±0,01	7,38±0,006	7,34±0,02	7,33±0,03
pCO₂, mmHg	37,2±1,8	36,9,3±1,5	44,2±1,4	45,1±2,4
pO₂, mmHg	55,7±6,1	60,1±6,7	62,6±6,0	61,3±3,9
sO₂, %	76,0±4,0	78,2±3,2	73,8±4,2	74,1±4,3
K⁺, ммоль/л	4,45±0,3	4,3±0,2	4,48±0,2	4,4±0,3
Na⁺, ммоль/л	138,5±1,2	137,1±0,7	141,4±1,1	138,5±1,1
Cl⁻, ммоль/л	108,4±1,5	106,5±0,9	110,4±0,3	111,3±1,0
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,3	5,45±0,14	5,26±0,3	5,26±0,2
Лактат, ммоль/л	1,36±0,19	1,32±0,16	1,36±0,1	1,32±0,17

Исходные значения всех показателей в группах были в пределах физиологической нормы. В послеоперационном периоде показатели также соответствуют нормальным значениям для венозной крови. Уровни глюкозы и лактата в группах значимо не изменились, что говорит об адекватной тканевой оксигенации и достаточном уровне анестезиологической защиты.

Графическое изображение уровней глюкозы венозной крови в группе Xe+Sev представлено на рисунке 7.

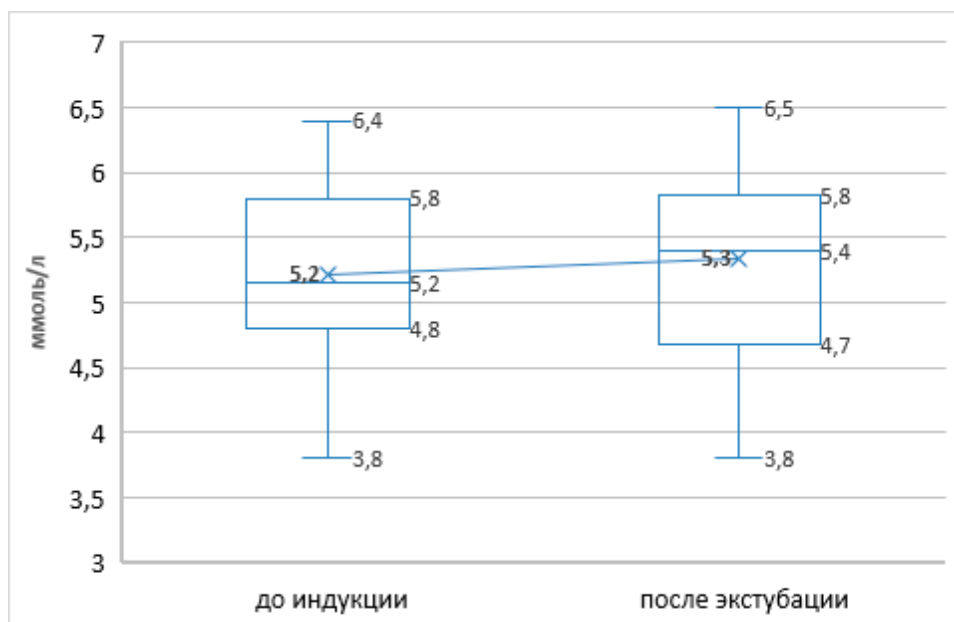


Рисунок 7 – Динамика периоперационных уровней глюкозы венозной крови в группе Xe+Sev

Как показывают представленные данные, сочетанная анестезия на основе ксенона, севофлурана и эпидуральной блокады обеспечивала высокий уровень анестезиологической защиты от травмы и хирургического стресса, адекватную оксигенацию тканей и кислотно-щелочное равновесие. Проводимая инфузионная терапия способствовала поддержанию нормоволемии и физиологического уровня основных электролитов в крови.

4.4. Особенности течения восстановительного и раннего послеоперационного периода

Показатели времени от прекращения подачи анестетиков до экстубации трахеи и восстановления сознания на оценку 8 и 10 баллов по шкале Aldrete представлены на рисунке 8. Как показывают графические данные, восстановительный период анестезии на основе ксенона и севофлурана был значительно короче, чем аналогичный период анестезии севофлураном. При этом восстановление сознания происходит постепенно, некоторое время после пробуждения сохраняется эффект остаточной седации. Эта особенность восстановительного периода анестезии Xe+Sev у детей с ЦП оказалась преимуществом, т.к. обеспечила более гладкое и комфортное для пациентов течение посленаркозного периода и снизила частоту посленаркозного возбуждения.

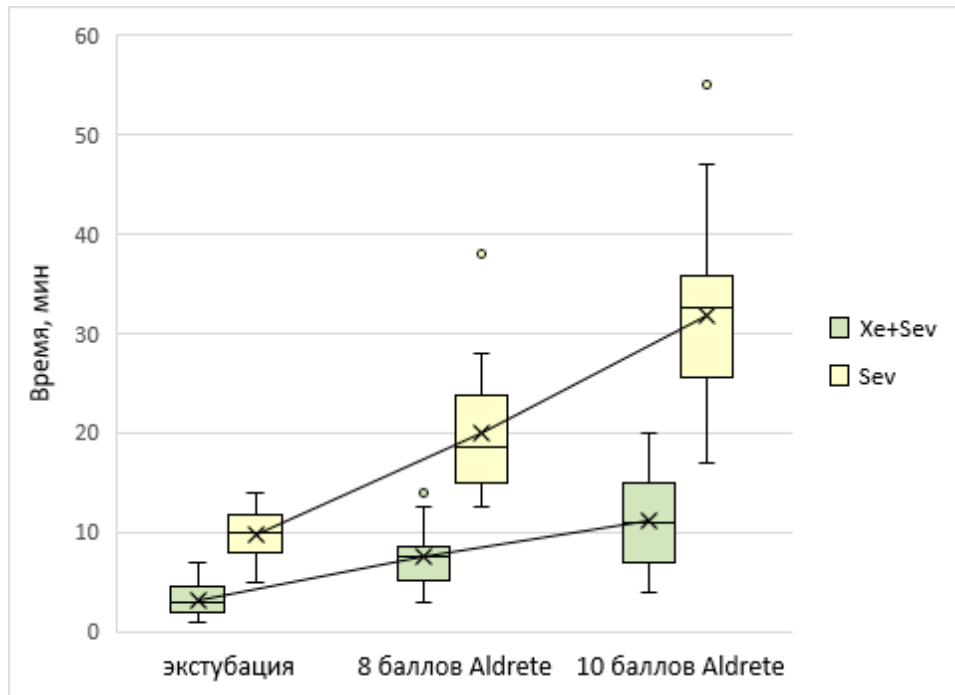
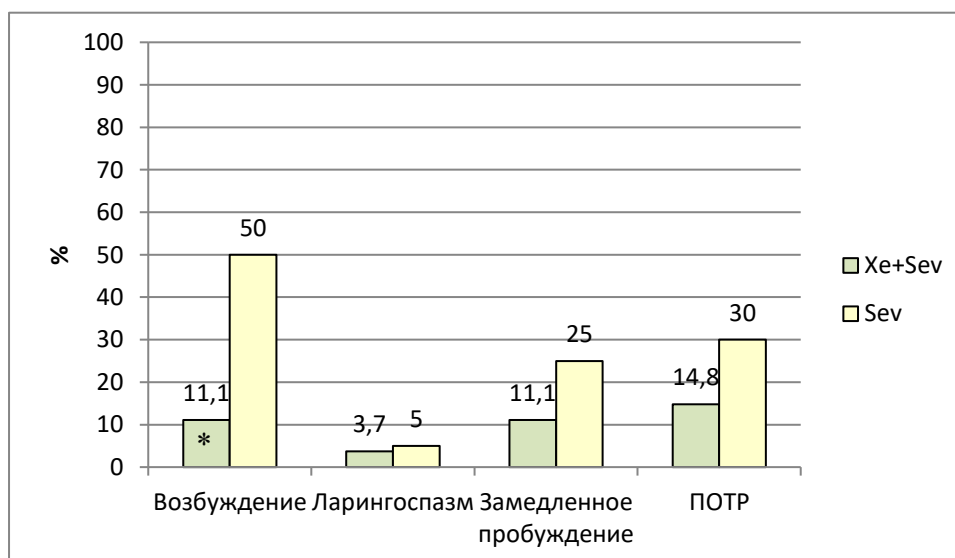


Рисунок 8 – Время экстубации и пробуждения в группах анестезии Xe+ Sev и Sev (Me (Q1-Q3))

В течение восстановительного и раннего послеоперационного периода регистрировались следующие неблагоприятные явления: постэкстубационный ларингоспазм, синдром посленаркозного возбуждения, ПОТР, замедленное пробуждение. Частота этих явлений представлена на рисунке 9.



*- достоверность различий между группами Xe+ Sev и Sev ($p \leq 0,05$)

Рисунок 9 – Частота нежелательных явлений восстановительного и раннего послеоперационного периода в группах Xe+ Sev и Sev

Состояние остаточной седации после анестезии комбинацией ксенона и севофлурана способствовало снижению частоты развития постэкстубационного ларингоспазма, т.к. одним из предрасполагающих факторов развития этого состояния является экстубация в сознании. Также с состоянием остаточной седации, по нашему мнению, связано снижение частоты развития посленаркозного возбуждения при анестезии ксеноном и севофлураном.

Самым частым нежелательным явлением после анестезии ксеноном являлась послеоперационная тошнота и рвота, которая при недостаточной профилактике этого синдрома на начальных этапах исследования в группе Хе достигала 60%. Однако при профилактике этого синдрома комбинацией дексаметазона и ондансетрона частота ПОТР снижалась. В группе Хе+Sev такая профилактика проводилась всем пациентам, и частота ПОТР была относительно невысокой и не превышала таковую в группе анестезии севофлураном.

В целом, частота посленаркозных осложнений при анестезии комбинацией ксенона и севофлурана была ниже, чем при использовании ксенона или севофлурана в высоких дозах в качестве моноанестезии. По нашему мнению, причиной снижения частоты нежелательных явлений после анестезии комбинацией ксенона и севофлурана явилось уменьшение концентрации каждого из этих анестетиков при их совместном применении по сравнению с методиками моноанестезии каждым из этих препаратов.

4.5. Оценка влияния анестезии на основе ксенона и севофлурана на когнитивные функции

Исследование когнитивных функций после анестезии на основе ксенона дало весьма оптимистичные результаты. Согласно полученным данным, ксенон значимо не влияет на когнитивные функции и не усугубляет их исходный дефицит, что свидетельствует о его нейропротективном эффекте.

Однако в группе анестезии на основе ксенона и севофлурана концентрация ксенона была ниже, и он использовался в сочетании с севофлураном. Оценка влияния данного сочетания на когнитивные функции у пациентов с церебральным параличом являлась одной из задач нашего исследования.

В группе Хе+Sev когнитивные функции оценивались у 13 больных. Исходно когнитивная дисфункция отмечалась у 8 пациентов, что составило 61,5% от группы. Показатели внимания были снижены на 29,6%, мышления – на 30,6%, памяти – на 25,9 %, конструктивный праксис был снижен на 29,1% от возрастных норм. Суммарный когнитивный дефицит составил 28,8%.

В группе сравнения пациентов, получавших анестезию севофлураном, дефицит параметров внимания составил 31,8%, мышления - 32,3%, снижение памяти составляло

20,2%, снижение конструктивного праксиса – 30,5%. Суммарный когнитивный дефицит составлял 28,7% от возрастной нормы.

Результаты оценки когнитивных функций на этапах исследования представлены в таблицах 27 и 28.

Таблица 27 – Показатели памяти и мышления в группах анестезии на этапах исследования, (Me (Q1-Q3))

Группы анестезии	Мышление (Тест Равена), баллы			Память (тест Лурии), баллы		
	До операции	1-е сут. п/о	3-и сут. п/о	До операции	1-е сут. п/о	3-и сут. п/о
Группа Хе+Sev	10 (8-28)	9 (8-27)	11 (9-28)	5,4 (3,8-8)	5,2 (3,4-7)	5,6 (4,2-7,6)
Группа Sev	14,5 (7-26,5)	13,5 (6,5-23,5)	14,0 (6-23,5)	5,6 (4,4-6,75)	5,3 (4,2-6,1)	5,4 (4,45-5,8)

Таблица 28 – Показатели внимания и конструктивного праксиса в группах анестезии на этапах исследования, (M±m)

Группы анестезии	Тест Шульте, время (сек)			Корректирующая проба, (концентрация внимания, %)		
	До оп.	1 сут п/о	3 сут п/о	До оп.	1 сут п/о	3 сут п/о
Группа Хе+ Sev	79,5±7,7	83,7±7,4	72,4±6,4	34,7±2,6	31,1±2,1	37,0±3,1
Группа Sev	82,83±10,7	91,5±10,7	86,3±9,1	33,4±3,1	29,6±2,1	28,7±2,6* *p=0,02

*- достоверность различий между этапами исследования ($p \leq 0,05$)

В первые сутки у всех детей отмечалась повышенная утомляемость и эмоциональная лабильность. Показатели мышления в первые сутки после операции в группе Хе+Sev практически не изменились, а в третьи сутки повысились на 10,8%, повышение не было статистически значимым. В группе Sev в первый день после операции произошло статистически незначимое снижение показателей мышления, на третьи сутки отмечался их незначительный рост, однако значения оставались ниже исходных на 10%. Объем памяти в группе Хе+Sev значимо не изменился и оставался на предоперационном уровне. Однако в первые сутки отмечалась неустойчивость и повышенная истощаемость внимания. В третьи сутки истощаемость внимания полностью соответствовала дооперационным данным. Кривые истощаемости внимания представлены на рисунке 10.

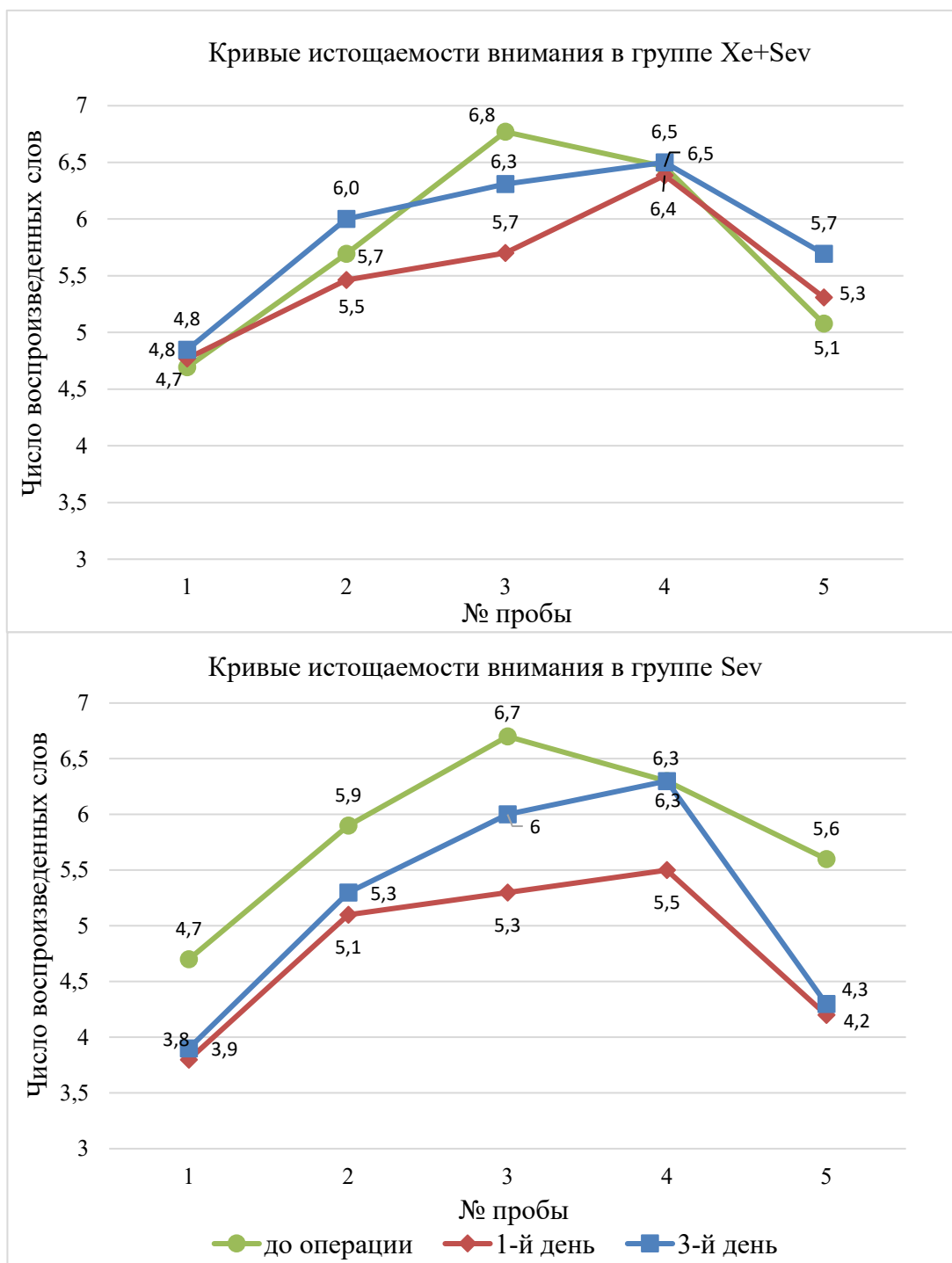


Рисунок 10 – Изменения устойчивости внимания в группах анестезии Xe+Sev и Sev

В группе Xe+ Sev умеренно возрос дефицит внимания – на 5,3%, однако на 3-и сутки произошло восстановление показателей внимания, и даже незначительное их повышение на 9% относительно дооперационного уровня. Показатели конструктивного праксиса практически не изменились по сравнению с дооперационными (рисунок 11).

При анестезии на основе севофлурана происходило умеренное нарастание когнитивного дефицита в первые сутки после операции за счет функций внимания и конструктивного праксиса. Даже на третьи сутки после анестезии сохранялась повышенная истощаемость внимания. В группе Xe+Sev существенных изменений когнитивных функций не произошло, в первые сутки незначительно снизились показатели внимания, однако к третьим суткам после операции все показатели восстановились до исходного уровня.

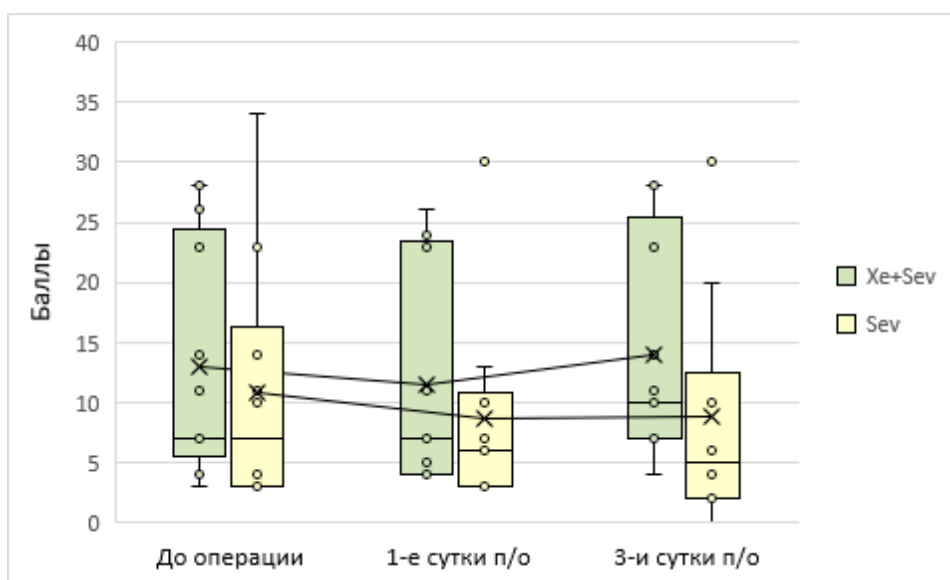


Рисунок 11 – Динамика показателей конструктивного праксиса в группах анестезии Xe+Sev и Sev

Таким образом, статстически и клинически значимого снижения показателей когнитивных функций после анестезии на основе ксенона и севофлурана мы не выявили. Повышенная эмоциональная лабильность и истощаемость внимания в первые сутки могут быть обусловлены психоэмоциональным стрессом и другими факторами, связанными с оперативным вмешательством. Полное восстановление показателей к третьим суткам говорит об отсутствии влияния анестезии с использованием ксенона на когнитивные функции у детей с ДЦП.

Заключение

Исследование особенностей анестезии на основе ксенона в сочетании с севофлураном и эпидуральной блокадой позволило заключить, что применение данной методики анестезии у детей с церебральным параличом является безопасным и обеспечивает адекватный уровень анестезиологической защиты. Сочетание ксенона с низкими концентрациями паров севофлурана позволяет нивелировать отрицательное воздействие эпидуральной блокады и севофлурана на гемодинамику, обеспечивает ее стабильность без использования высоких объемов инфузионной поддержки.

Снижение концентрации ксенона в газонаркотической смеси делало параметры ИВЛ более управляемыми и физиологичными, уменьшило погрешность в их измерении. Кроме того, анестезия на основе комбинации ксенона и севофлурана является более экономически выгодной, т.к. в условиях работы с неспециализированным для применения ксенона НДА позволяет снизить расход дорогостоящего газа ксенона.

Сочетание ксенона с малыми концентрациями паров севофлурана обеспечивает быстрое пробуждение пациента с эффектом остаточной седации, что снижает вероятность развития ларингоспазма и посленаркозного возбуждения у детей с церебральным параличом. При проведении адекватной профилактики послеоперационной тошноты и рвоты частота их развития при данной методике анестезии не превышает таковую по сравнению с другими методами.

Анестезия на основе ксенона и севофлурана не оказала существенного воздействия на когнитивные функции, что особенно важно для пациентов с исходными когнитивными нарушениями. Показатели когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде менялись незначительно, и к третьим суткам после анестезии полностью возвращались к дооперационным значениям. Отсутствие изменений когнитивных функций свидетельствует об отсутствии нейротоксичности ксенона в применяемых концентрациях и наличии у него нейропротективных свойств.

Проведенное нами исследование данной методики анестезии позволяет безопасно ее применять в практике анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у детей с церебральным параличом. Исходя из этого, анестезия на основе ксенона, севофлурана и эпидуральной блокады имеет все предпосылки стать методом выбора в анестезиологическом обеспечении вмешательств у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детский церебральный паралич прочно удерживает лидирующие позиции в структуре детской неврологической инвалидности. Большая часть пациентов с ДЦП это дети с недоношенностью в анамнезе. Риск развития ДЦП обратно пропорционален гестационному возрасту и массе при рождении. Благодаря развитию технологий выхаживания недоношенных новорожденных улучшаются исходы и прогноз состояния недоношенности. Но, в то же время, увеличивается и доля детей с тяжелыми формами церебрального паралича в структуре этой нозологии. По мере изменения отношения общества к людям с ограниченными возможностями, с развитием инклюзивных технологий, социальная роль людей с ДЦП меняется в сторону более активной социализации и становления в качестве полноценных членов общества. Соответственно, меняются и подходы к лечению пациентов с ДЦП – с паллиативной помощи к более активным реабилитационным мероприятиям, направленным на расширение двигательных навыков и интеллектуальных возможностей. Значительная роль в программе реабилитации пациентов с ДЦП отведена хирургическому лечению, направленному на коррекцию деформаций нижних конечностей с целью формирования их опорных функций и расширения диапазона движений. Анестезиологическое обеспечение такого рода вмешательств особенно активно развивается в последнее десятилетие. Это связано с появлением в арсенале анестезиологов современных препаратов для общей анестезии и местного обезболивания, внедрением в практику анестезиолога технологий регионарного обезболивания, улучшением их технического оснащения. Оптимальными методами обезболивания при операциях на нижних конечностях являются регионарные блокады, в частности, эпидуральная. Несомненным достоинством применения эпидуральных блокад у детей с церебральным параличом является выраженный антиноцицептивный эффект, возможность продленного послеоперационного обезболивания, снижение мышечной спастичности и улучшение микроциркуляции в области оперативного вмешательства. Однако эпидуральная блокада имеет и существенный недостаток – отрицательное влияние на гемодинамику. У пациентов с ЦП депрессивное воздействие эпидуральной блокады на гемодинамику усугубляется функциональной несостоятельностью регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы. Кардиодепрессивное воздействие препаратов для общей анестезии усугубляет отрицательный гемодинамический эффект эпидуральной блокады. Таким образом, проблема гемодинамической нестабильности при оперативных вмешательствах у пациентов с ЦП остается нерешенной. Другой актуальной проблемой анестезиологического обеспечения операций у детей с ЦП является нейротоксическое воздействие общей анестезии на развивающийся мозг.

Известно, что анестетик нового поколения ксенон (Xe) обладает кардиостимулирующими свойствами и отсутствием нейротоксичности. По своей структуре и химическим свойствам ксенон является инертным газом. Его отличительной особенностью является крайне низкая растворимость в крови, благодаря чему у анестезии ксеноном самые высокие показатели скорости восстановления сознания. В связи с химической инертностью ксенон не вступает в химические реакции, и его действие как анестетика обусловлено образованием обратимых связей с рецепторами нейронов по физическому механизму без нарушения их структуры. Этим свойством обусловлено отсутствие у ксенона нейротоксичности. Ксенон положительно влияет на функцию диастолического расслабления миокарда, благодаря чему опосредованно увеличивает сердечный выброс, что способствует стабилизации интраоперационной гемодинамики. Предположительно, ксенон мог стать тем компонентом, который способен решить проблему гемодинамической нестабильности и нейротоксичности анестезии у детей с церебральным параличом.

Вышеперечисленные аспекты определили актуальность и практическую значимость данного исследования, целью которого явилось изучение возможности применения и профиля безопасности анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады у детей с церебральным параличом, а также особенности ее клинического течения и влияния на когнитивный статус.

Исследование выполнено на основании анализа клинического течения анестезии у 84 детей в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом ДЦП в форме спастической диплегии или спастического тетрапареза, которым в НПЦ ДП были проведены оперативные вмешательства на нижних конечностях и костях таза. Средний возраст пациентов – $7,35 \pm 0,48$ лет, физический статус по ASA – II-III. II класс по ASA имели 53 пациента (63,0%), III класс – 31 пациент (37,0%). Пациенты были поделены на три группы согласно методике анестезии, две из которых были группами исследования, одна - группой сравнения. В первой исследуемой группе, группе Xe численностью 37 детей, поддержание анестезии проводилось на основе ксенона в концентрации в газонаркотической смеси 58-62% в сочетании с эпидуральной блокадой. Во второй исследуемой группе, группе Xe+Sev численностью 27 пациентов, методика поддержания анестезии представляла собой сочетание ксенона в концентрации 50-52%, паров севофлурана в концентрации 0,5-0,7 об.% в газонаркотической смеси, и эпидуральной блокады. Третья группа, группа Sev, состоящая из 20 пациентов, являлась группой сравнения. В ней ксенон не использовался, а поддержание анестезии производилось ингаляцией паров севофлурана в концентрации 1,8-2,2 об.% в сочетании с эпидуральной блокадой.

Каждая группа была дополнительно стратифицирована на две возрастные группы: младшую от 3 до 8 лет, и старшую – от 9 до 17 лет включительно. Разделение на возрастные группы было обусловлено различной реакцией сердечно-сосудистой системы на эпидуральную блокаду у детей разного возраста. Соответствующие возрастные группы были сопоставимы по возрастному-половому составу, антропометрическим и клиническим характеристикам.

В группах проводился анестезиологический мониторинг согласно Гарвардскому стандарту, мониторинг параметров ИВЛ, измерение параметров центральной гемодинамики методом трансторакальной интегральной реографии, оценка газового, кислотно-основного и электролитного состава капиллярной и венозной крови, оценка течения восстановительного и раннего послеоперационного периода. Клиническим психологом были оценены когнитивные функции у 45 детей до операции, в 1-й и 3-й день после нее.

В первой исследуемой группе, группе $Хе_{младшие}$, при оценке параметров гемодинамики были выявлены следующие закономерности: с момента начала подачи ксенона в контур наркозно-дыхательного аппарата происходило выраженное и достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение показателей УИ на 82% от исходных значений, СИ – на 35%, урежение ЧСС на 22%, стабилизация АД_{ср} и ОПСС. Рост показателей УИ и СИ был значимым как относительно показателей этапа до включения ксенона, так и показателей в группе сравнения на аналогичных этапах. На этапе поддержания анестезии в группе $Хе_{младшие}$ АД_{ср} было на 24,7% выше, УИ – на 44,6%, СИ – на 42,8% выше аналогичных показателей в группе $Sev_{младшие}$, различия были статистически достоверны ($p \leq 0,05$). Таким образом, проявилось кардиостимулирующее воздействие ксенона, которое компенсировало вазодилатацию, вызванную эпидуральной блокадой. Стабильная гемодинамика при анестезии ксеноном сохранялась на протяжении всего вмешательства. В группе сравнения, $Sev_{младшие}$, вследствие воздействия на гемодинамику эпидуральной блокады и севофлурана, происходило снижение всех показателей центральной гемодинамики. Различия в показателях гемодинамики отразились на тактике инфузионной терапии. В группе $Хе_{младшие}$ потребовались значительно меньшие объемы и скорость введения инфузионных растворов – на 32,1%, чем в группе $Sev_{младшие}$, и не требовалось введение коллоидных растворов для поддержания гемодинамики.

В группе $Хе_{старшие}$ изменения гемодинамики носили схожий характер. Воздействие эпидуральной блокады до начала подачи ксенона в контур проявилось выраженным снижением преднагрузки, постнагрузки и уменьшением ЧСС, АД_{ср} и СИ. После введения ксенона в газонаркотическую смесь отмечалось значительное повышение ударного и сердечного индексов, что способствовало стабилизации гемодинамики, несмотря на относительную брадикардию. Параметры гемодинамики в группе $Хе_{старшие}$ статистически

значимо превышали параметры в группе сравнения $SeV_{старшие}$: АДср на 31%, УИ – на 47,8%, СИ – на 38,6%. На этапе поддержания анестезии в группе $Хе_{старшие}$ потребовались значительно меньшие объемы и скорости введения инфузионных растворов – на 31,9%, чем в группе $SeV_{старшие}$. В отличие от группы сравнения, в группе анестезии ксеноном не требовалась инфузия коллоидных растворов.

В нашем исследовании ксенон показал недостаточную анальгетическую активность и отсутствие влияния на мышечный тонус, что привело к повышению расхода опиоидных анальгетиков и миорелаксантов в 1,5- 2 раза в группах анестезии ксеноном по сравнению с группами анестезии севофлураном.

По своим физическим свойствам ксенон значительно отличается от атмосферного воздуха и кислорода. Плотность ксенона почти в 5 раз больше плотности воздуха. Это различие повлияло на параметры ИВЛ в группах анестезии ксеноном. С начала подачи ксенона в газонаркотическую смесь происходил резкий рост дыхательного объема и аэродинамического сопротивления дыхательных путей. Возросшее аэродинамическое сопротивление дыхательных путей привело к необходимости повышения пикового давления на вдохе на 32,3% в младшей группе $Хе$ и на 29,1% в старшей группе $Хе$, что было необходимо для поддержания нормокапнии. Увеличение дыхательного объема на 59,2% в младшей группе и на 28,6% в старшей группе было ложным и объяснялось погрешностью измерений датчиков потока НДА, не приспособленного для работы с ксеноном. Для устранения ошибки датчиков потока требуется их перекалибровка. Эти эффекты наблюдались в обеих группах анестезии $Хе$, но в группе $Хе_{младшие}$ изменения были более выраженными за счет узости дыхательных путей у детей младшего возраста и меньшего диаметра эндотрахеальной трубки. Данное явление мы рассматриваем как недостаток методики анестезии на основе ксенона, т.к. подобные изменения способны вызвать трудности в поддержании нормокапнии, а ошибочные показатели датчиков потока делают мониторинг разового и минутного объема вентиляции неинформативным.

Несмотря на некоторые трудности в поддержании нормовентиляции, параметры газового состава капиллярной крови в обеих группах анестезии ксеноном оставались в пределах нормы.

Использование для работы с ксеноном неадаптированного для этого газа НДА привело к повышенному расходу анестетика, что делает анестезию ксеноном экономически невыгодной. В работах других авторов указан средний расход ксенона на одну анестезию длительностью 3 часа – 20 литров. В нашем исследовании среднее время анестезии было сопоставимо по длительности, однако расход ксенона составил 23,82 л в младшей группе, и

24,53 литра в старшей группе, что было соответственно выше на 19% и 22%, чем в других подобных исследованиях.

Оценка параметров газового, кислотно-основного и электролитного состава, содержания глюкозы и лактата венозной крови до и после операции показала, что анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады обеспечивает адекватную анестезиологическую защиту и нормальный тканевой метаболизм.

Оценка восстановительного периода анестезии ксеноном показала, что восстановление самостоятельного дыхания и пробуждение наступает в течение нескольких минут после окончания подачи анестетика в контур НДА. Время от прекращения подачи анестетика до экстубации составило $3 \pm 0,27$ мин., до пробуждения на оценку 8 баллов по Aldrete - $5 \pm 0,41$ мин., на оценку 10 баллов - $7 \pm 0,69$ мин. При этом восстановление сознания происходило полностью, сразу до состояния ясного сознания без эффекта остаточной седации. Для детей с ЦП это качество ксенона оказалось скорее недостатком, чем преимуществом, т.к. резкое пробуждение провоцировало развитие психомоторного возбуждения у 21,6% пациентов. Другим часто встречающимся нежелательным явлением посленаркозного периода был синдром послеоперационной тошноты и рвоты. Стандартной предоперационной профилактики этого синдрома согласно шкале оценки риска ПОТР у детей POVOC оказалось недостаточно, и на начальных этапах исследования ПОТР развилась у 60% пациентов. Мы расценили анестезию ксеноном как дополнительный фактор, не вошедший в шкалу оценки риска ПОТР, и оценивали его в один балл. Модификация оценки риска ПОТР использованным нами способом привела к назначению всем детям перед анестезией на основе ксенона блокатора 5HT₃ рецепторов ондансетрона. Данная тактика оказалась успешной и позволила значительно снизить частоту ПОТР – до 18,5%.

Другими нежелательными явлениями восстановительного и посленаркозного периода являлись постэкстубационный ларингоспазм у 8,1% детей, замедленное пробуждение у 16,2% пациентов.

Данные проведенного нейропсихологического тестирования показали, что ксенон не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции в послеоперационном периоде. Ни один из показателей когнитивных функций статистически достоверно не снизился, а к третьим суткам после операции даже произошло увеличение показателей мышления на 19,2%, а также снизилась истощаемость внимания. Такой парадоксальный эффект анестезии можно объяснить терапевтическими свойствами ксенона, которые используются для лечения различных психоневрологических расстройств.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволили сделать заключение, что методика анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады у детей с

церебральным параличом является эффективной и безопасной. В ходе исследования мы выявили как плюсы, так и минусы анестезии на основе ксенона. К преимуществам анестезии ксеноном можно отнести исключительную гемодинамическую стабильность, быстрое пробуждение, отсутствие влияния на когнитивные функции. К недостаткам анестезии ксеноном мы отнесли искажение параметров ИВЛ, высокую стоимость, отсутствие эффекта остаточной седации при пробуждении, что способствовало возникновению синдрома посленаркозного возбуждения, способность провоцировать ПОТР.

Одним из возможных вариантов устранения недостатков анестезии на основе ксенона является его комбинация с другими ингаляционными анестетиками, в частности, с севофлураном.

Во второй исследуемой группе, группе Xe+Sev, изучались свойства анестезии на основе ксенона в комбинации с севофлураном и эпидуральной блокадой. Так же, как и в первой исследуемой группе, основной задачей было изучение влияния данной методики анестезии на параметры гемодинамики.

В группе пациентов Xe+Sev_{младшие} изменения гемодинамики на начальных этапах анестезии были вызваны кардиодепрессивным и вазоплегическим воздействием севофлурана и эпидуральной блокады. После начала подачи ксенона в контур НДА произошло повышение ударного и сердечного индексов, АД_{ср}, стабилизация ЧСС и ОПСС. В целом, гемодинамический профиль в группе Xe+Sev_{младшие} на основных этапах оперативного вмешательства был типичен для анестезии ксеноном: относительная брадикардия на фоне высоких индексов производительности сердца и физиологических значений АД_{ср} и ОПСС. Значения УИ, СИ и АД_{ср} в группе Xe+Sev_{младшие} были значительно выше, чем в группе Sev_{младшие}: на этапе кожного разреза - на 23,5%, 25,6% и 27,1%, а на основном этапе - на 29,5%, 33,1% и 20,7% соответственно. Различия показателей были статистически достоверны.

В группе Xe+Sev_{старшие} на этапах до введения ксенона в газонаркотическую смесь отмечалось статистически достоверное ($p \leq 0,05$) снижение АД_{ср} на 25,8%, УИ – на 20%, СИ на 17,8% по сравнению с исходными данными. Снижение ЧСС было менее выраженным, а также отмечалось незначительное компенсаторное повышение ОПСС. Эти изменения были обусловлены увеличением емкости сосудистого русла и уменьшением преднагрузки в результате симпатолитического действия эпидуральной блокады и севофлурана. После введения ксенона в газонаркотическую смесь отмечается стабилизация значений ЧСС и ОПСС, а также рост АД_{ср} на 26,4%, УИ - на 25,4% и СИ – на 25,8% относительно показателей в группе Sev_{старшие}. Различия между группами были статистически значимы.

Изменения показателей гемодинамики в группах анестезии Xe+Sev были не настолько выраженным, как в группах анестезии Xe, но обеспечивали стабильный гемодинамический профиль на протяжении всего вмешательства. Учитывая, что ксенон использовался в концентрациях 50-52%, а также присутствие в газонаркотической смеси паров севофлурана, эти изменения были не столь выражены, как при применении ксенона в качестве единственного ингаляционного анестетика в концентрации около 60%. Однако ксенон даже в сниженных концентрациях обеспечивал стабильную гемодинамику на протяжении всего вмешательства.

Объемы и скорости инфузии в группах Xe+Sev были значительно ниже, чем в группах Sev – скорость инфузии в младшей группе была на 28,4% ниже, а в старшей группе – на 30% ниже, чем в группах сравнения.

Сочетание ксенона с севофлураном способствовало повышению анальгетической мощности ксенона и потенцированию действия миорелаксантов, что привело к снижению расхода фентанила и рокурония. Дозы этих препаратов в течение анестезии статистически не отличались от доз, применяемых в группах анестезии севофлураном.

Уменьшение концентрации ксенона в газонаркотической смеси до 50-52% ожидаемо отразилось на объемах его использования в ходе анестезии. Сочетание ксенона с севофлураном в минимальной концентрации на вдохе не только обеспечивало более выраженную интраоперационную анальгезию, но и являлось более экономически целесообразным, так как позволяло достоверно ($p \leq 0,05$) снизить поток ксенона на всех этапах анестезии в обеих возрастных группах Xe+Sev, и, следовательно, значительно уменьшить общий расход ксенона на 19,5% в младшей возрастной группе и на 18,7% - в старшей.

Снижение концентрации ксенона также повлияло на физические свойства газонаркотической смеси, уменьшив ее плотность, что способствовало снижению аэродинамического сопротивления дыхательных путей и уменьшению погрешностей в показаниях датчиков потока. Рост пикового давления на вдохе сохранялся, более выраженным он был в группе Xe+Sev_{младшие} – на 15,7% от исходных данных, а в группе Xe+Sev_{старшие} – на 8,5%. Погрешность измерений ДО датчиков потока сохранялась, но была не настолько выраженной, как при анестезии ксеноном в концентрации 60%. В целом, снижение концентрации ксенона в газонаркотической смеси сделало ИВЛ более управляемой, без склонности к гиперкапнии, а также привело к уменьшению погрешности датчиков потока. Снижение фракции ксенона в газонаркотической смеси привело к пропорциональному увеличению концентрации кислорода до оптимального уровня 40-45%, что снижало рис развития интраоперационной гипоксии.

В обеих группах анестезии Xe+Sev параметры КОС и газового состава капиллярной крови находились в пределах нормы, что свидетельствовало об адекватной оксигенации и параметрах ИВЛ.

Результаты газового, кислотно-основного и электролитного состава крови, определения уровней лактата и глюкозы венозной крови до и после операции свидетельствовали об адекватном уровне анестезиологической защиты, нормальных показателях оксигенации и газообмена, отсутствии метаболического стресс-ответа и тканевой гипоксии.

Пробуждение после анестезии в группах Xe+Sev было несколько дольше, чем в группах Xe, но значительно короче, чем аналогичный период анестезии севофлураном. Время до экстубации практически не отличалось при различных методиках анестезии ксеноном, но время восстановления сознания в группах Xe+Sev было более длительным – до оценки по шкале Aldrete 8 баллов - $7,46 \pm 0,76$ мин, 10 баллов - $11,22 \pm 1,14$ мин. После восстановления сознания сохранялся эффект остаточной седации, что способствовало более гладкому и комфортному для пациентов течению посленаркозного периода и снижению частоты посленаркозного возбуждения и ларингоспазма. Частота развития ПОТР в группах Xe+Sev составляла 14,8%, что ниже, чем при других методиках анестезии. Частоту развития ПОТР удалось снизить благодаря адекватной предоперационной профилактике этого синдрома.

В целом, частота посленаркозных осложнений при анестезии комбинацией ксенона и севофлурана была ниже, чем при использовании ксенона или севофлурана в высоких дозах в качестве моноанестезии. По нашему мнению, причиной снижения частоты нежелательных явлений после анестезии комбинацией ксенона и севофлурана явилось уменьшение концентрации каждого из этих анестетиков при их совместном применении по сравнению с методиками моноанестезии каждым из этих препаратов.

Какого-либо значимого снижения показателей когнитивных функций после анестезии на основе ксенона и севофлурана мы не выявили. Изменения, выявленные путем нейропсихологического тестирования, были минимальны, статистически и клинически незначимы. Повышенная эмоциональная лабильность и истощаемость внимания в первые сутки могут быть обусловлены психоэмоциональным стрессом и другими факторами, связанными с оперативным вмешательством. Полное восстановление показателей к третьим суткам до исходных значений говорит об отсутствии влияния анестезии с использованием ксенона на когнитивные функции у детей с ДЦП.

Исследование особенностей анестезии на основе ксенона в сочетании с севофлураном и эпидуральной блокадой позволило заключить, что применение данной методики анестезии

у детей с церебральным параличом является безопасным и обеспечивает адекватный уровень анестезиологической защиты.

Включение в газонаркотическую смесь минимальных концентраций паров севофлурана позволило не только снизить концентрацию ксенона без ущерба для гемодинамики и когнитивных функций, но также способствовало снижению плотности газонаркотической смеси, что сделало параметры ИВЛ более управляемыми и физиологичными. Данная методика анестезии сопряжена с более низкой частотой развития нежелательных явлений посленаркозного периода. Но анестезия на основе ксенона обеспечивает более выраженный кардиостимулирующий эффект анестезии.

Результаты нашего исследования показали, что обе изученные методики анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады обеспечивают высокую безопасность и эффективную анестезиологическую защиту при оперативных вмешательствах у детей с церебральным параличом.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады является высокоэффективной методикой, обеспечивающей полноценную анестезиологическую защиту при операциях на нижних конечностях у детей с церебральным параличом при минимальном использовании опиоидных анальгетиков.
2. Ксенон в составе сочетанной анестезии оказывает выраженный кардиостимулирующий эффект, что позволяет нивелировать отрицательные гемодинамические эффекты эпидуральной блокады, свойственные пациентам с ДЦП.
3. Применение ксенона в составе сочетанной анестезии позволяет сократить объем периоперационной инфузионной терапии и отказаться от применения коллоидных растворов.
4. Ксенон оказывает значительное влияние на параметры ИВЛ при использовании НДА, не имеющих встроенной системы подачи ксенона. Изменения параметров ИВЛ наиболее выражены при проведении анестезии ксеноном у детей младшей возрастной группы. Снижение концентрации ксенона в газонаркотической смеси уменьшает погрешность измерения параметров ИВЛ.
5. Применение ксенона в составе сочетанной анестезии не увеличивает общую частоту развития нежелательных явлений восстановительного и раннего посленаркозного периода у детей с ЦП, однако анестезия ксеноном повышает риск ПОТР. Модификация оценки риска и проведение профилактики ПОТР с учетом эметогенного действия ксенона позволяет снизить частоту этого нежелательного явления у пациентов с ДЦП. Применение ксенона в комбинации с севофлураном в составе сочетанной анестезии приводит к снижению частоты нежелательных явлений анестезии в раннем посленаркозном периоде у детей с ЦП.
6. Изученные методики сочетанной анестезии с использованием ксенона, ксенона с севофлураном и эпидуральной блокады не оказывают отрицательное воздействие на когнитивные функции у пациентов с ДЦП в раннем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики ПОТР перед применением анестезии на основе ксенона рекомендуется оценить риск ПОТР по шкале POVOC, и к полученной оценке прибавить 1 балл с учетом высокой эметогенности ксенона. При полученной суммарной оценке 2 балла проводят профилактику ПОТР дексаметазоном в дозе 0,1-0,15 мг/кг, но не более 4 мг. При оценке 3 балла и более проводят профилактику дексаметазоном в дозе 0,1-0,15 мг/кг, но не более 4 мг, и ондансетроном в дозе 0,1-0,15 мг/кг, но не более 6 мг.

2. В первые 30 мин анестезии рекомендуется проведение преинфузии кристаллоидных растворов в объеме 8-10 мл/кг. После начала насыщения ксеноном достаточно проводить базовую инфузионную терапию со средней скоростью инфузии 5-7 мл/кг/час, ориентируясь на объем кровопотери и показатели гемодинамики.

3. Поскольку анестезия ксеноном обеспечивает выраженный кардиостимулирующий эффект, ее применение в составе сочетанной анестезии рекомендуется у детей старшего возраста с церебральным параличом для компенсации выраженного негативного воздействия эпидуральной блокады на гемодинамику в этой группе пациентов.

4. Анестезия ксеноном в комбинации с севофлюраном оказывает меньшее влияние на респираторные параметры и снижает частоту нежелательных явлений раннего посленаркозного периода. Применение данной методики рекомендуется у детей младшей возрастной группы как у наиболее подверженных развитию неблагоприятных явлений после анестезии.

5. При анестезии на основе ксенона увеличение ДО на 30-60% от исходных значений не требует коррекции, т.к. обусловлено погрешностью измерений потоков свежего газа флоуметрами НДА. Повышение аэродинамического сопротивления дыхательных путей требует увеличения P_{insp} на 25-30% от исходного уровня. Для поддержания нормокапнии и предупреждения auto-РЕЕР необходимо корректировать соотношение фаз дыхательного цикла в сторону удлинения выдоха: 1:2,5 – 1:3.

6. При использовании анестезии на основе ксенона как единственного ингаляционного анестетика у детей с ЦП экстубация трахеи должна проводиться сразу же после восстановления нормальной механики дыхания, не дожидаясь признаков пробуждения больного.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДЦП, ЦП - церебральный паралич

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

ЧСС – частота сердечных сокращений

СИ и УИ – сердечный и ударный индексы

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ЧД – частота дыхания

АД - артериальное давление

АД_{ср.} - среднее артериальное давление

SpO₂ – насыщение крови кислородом

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ЦНС – центральная нервная система

ОЦК – объем циркулирующей крови

об.% - объемные проценты

ЭКГ – электрокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

BIS - биспектральный индекс

etCO₂ - парциальное давление CO₂ на выдохе, mm.Hg

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МОД – минутный объем дыхания

ДО – дыхательный объем

НДА – наркозно-дыхательный аппарат:

Хе – ксенон

Sev – севофлуран

pO₂ – парциальное давление кислорода в крови

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа

pH –водородный показатель

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенберг, В.Л. Обезболивание у детей с церебральным параличом. Учебно-методическое пособие для врачей / Айзенберг, В.Л., Диордиев, А.В., Гребенников, В.А. [и др]. // Под редакцией Айзенберга В. Л., Диордиева А.В. – М.: РГМУ. – 2010. – 48 с.
2. Айзенберг, В.Л. Реакции центральной гемодинамики на физическую нагрузку у больных с детским церебральным параличом как возможность выбора способа анестезии / Айзенберг, В.Л., Диордиев, А.В., Салмаси, К.Ж. // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 14—17
3. Айзенберг, В.Л. Нарушения когнитивных функций у детей с церебральным параличом, оперированных под сбалансированной регионарной анестезией / Айзенберг, В.Л., Загубера, А.В., Диордиев, А.В., Филиппова, Н.Е. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 98 – 102.
4. Айзенберг, В.Л. Регионарная анестезия в педиатрии / Айзенберг, В.Л. Ульрих, Г.Э., Цыпин, Л.Е., Заболотский Д.В. – СПб.: Синтез Бук. — 2011. — 304 с.
5. Багаев, В.Г. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности ксенона при общей анестезии у детей / Багаев, В.Г., Амчеславский, В.Г., Хмельницкий, К.Е. [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 70 – 77.
6. Багаев, В.Г. Изменения маркеров нейронального повреждения при анестезиях ксеноном и севофлураном у детей / Багаев, В.Г., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И. [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – №1. – С. 25 – 29.
7. Багаев, В.Г. BIS-мониторинг при анестезии ксеноном у детей / Багаев, В.Г., Девайкин, Е.В., Амчеславский, В.Г. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10. – № 6. – С. 61 – 64
8. Багаев, В.Г. Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей / Багаев, В.Г., Девайкин, Е.В., Амчеславский, В.Г. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – №1. – С. 72 – 76
9. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич – современные представления о проблеме (обзор литературы) / Батышева, Т.Т., Быкова, О.В., Виноградов, А.В. // РМЖ. – 2012. – №8. – С. 401
10. Белов, А.В. Сравнительный анализ гемодинамики и транспорта кислорода при анестезии ксеноном и закистью азота в эндоскопической гинекологии / Белов, А.В.,

Сокологорский, С.В., Шифман, Е.М. // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – №6. – С. 25 – 28

11. Буров, Н. Е. Представление о механизме анестезиологических и лечебных свойств ксенона / Буров, Н. Е. // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 58-62

12. Буров, Н.Е. Гемодинамика и функция миокарда при ксеноновой анестезии / Буров, Н.Е., Иванов, Г.Г., Остапченко, Д. А. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 5. – С. 57 – 59

13. Буров, Н.Е. Технические, экономические и анестезиологические основы рециклинга медицинского ксенона / Буров, Н.Е., Николаев, Л.Л., Потапов, В.Н. [и др.] // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т. 5. – №3. – С. 32. – 39.

14. Буров, Н.Е. Ксенон в анестезиологии: Клинико-экспериментальное исследование / Буров, Н.Е. Потапов, В.Н., Макеев, Г.Н. – М.: Пульс, 2000. – 391 с.

15. Быков, М.В. Гемодинамические эффекты при анестезии ксеноном у детей / Быков, М.В., Багаев, В.Г., Амчеславский, В.Г. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 11. – С. 42–47.

16. Вяткин, А.А. Комбинированная анестезия на основе ксенона при внутричерепных операциях: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Вяткин Алексей Александрович – Москва, 2014. – 118 с.

17. Диордиев, А.В. Анестезиологическое обеспечение при реконструктивных оперативных вмешательствах у пациентов с детским церебральным параличом: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.20 / Диордиев Андрей Викторович – Москва, 2015. – 247 с

18. Диордиев, А.В. Коррекция гемодинамики у детей с церебральным параличом, оперированных в условиях общей и комбинированной эпидуральной анестезии / Диордиев, А.В., Айзенберг, В.Л. // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – №1. – С. 10–13.

19. Заболотский, Д.В. Проект клинических рекомендаций по применению нейроаксиальной анестезии у детей для периоперационной аналгезии / Заболотский, Д.В., Корячкин, В.А., Ульрих, Г.Э. [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. – 279-290. DOI: 10.188.21/1993-6508-2017-11-4-279-290

20. Замятин, М.Н. Анестезия ксенон-изофлюрановой смесью у больных пожилого возраста / Замятин, М.Н., Теплых, Б.А., Карпов, И.А. [и др.] // Ксенон и инертные газы в медицине: Материалы конф. анестезиологов-реаниматологов мед. учреждений МО РФ. – Москва. – 24 апреля 2008 г. – С. 36–44.

21. Клинические рекомендации: Детский церебральный паралич у детей /Союз педиатров России ; рабочая группа: Баранов А.А. [и др.] – Москва, 2016. – 36 с. – URL:

<https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php>

22. Корячкин В.А. Нейроаксиальные блокады / В.А. Корячкин. – СПб. – Элбис-СПб. – 2013. – 544 с.
23. Лазарев, В.В. Ксенон в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. Клинический случай / Лазарев В.В., Голубев Б.И., Брюсов Г.П. [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – №4. – С. 123–127.
24. Миллер, Р. Анестезия Рональда Миллера / Руководство в 4-х томах. СПб. – СПб.: Человек. – 2015. – 3328 с.
25. Немкова, С.А. Когнитивные нарушения у детей с церебральным параличом (структура, диагностика, лечение) / Немкова, С.А, Маслова, О.И., Каркашадзе, Г.А. [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 77 – 84.
26. Овезов, А.М. Нейротоксичность общих анестетиков: современный взгляд на проблему / Овезов, А.М., Пантелеева, М.В., Князев, А.В. [и др.]. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т.7. – №4. – С. 78–82.
27. Рылова, А.В. Ксеноновая анестезия у нейрохирургических больных: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.18., 14.01.20 / Рылова Анна Владимировна. – Москва, 2010. – 124 с
28. Сабинаина, Т.С. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии / Сабинаина, Т.С. Багаев, В.Г. Алексеев, И.Ф. // Педиатрическая фармакология. – 2018. – № 5. – С. 390-395. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1961
29. Сальников, П.С. Оценка адекватности ксеноновой анестезии по данным биспектрального индекса электроэнцефалограммы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Сальников Павел Станиславович. – Москва, 2003. – 23 с.
30. Семенов, И.В. Вопросы этиопатогенеза детского церебрального паралича / Семенов, И.В. – Москва, 2000, –. 555 с.
31. Семенова, К. А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом / Семенова, К. А. – Москва: Кодекс. – 2007. – 616 с.
32. Соленкова, А. В. Анестезиологическое обеспечение при спинальных нейрохирургических вмешательствах: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.20 / Соленкова Алла Владимировна. – Москва, 2019. – 307 с.
33. Степанова, О.В. Ксеноновая анестезия при операциях реваскуляризации миокарда и трансплантации сердца / Степанова, О.В., Воронин, С.В., Ильницкий, В.В., [и др.]. // Трансплантология. – 2006. – №3. – С. 54–59.

34. Aksu, F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy / Aksu, F. // *Dev Med Child Neurol.* – 1990. – V. 32. P. 661–668.
35. Al Tmimi, L. Xenon anaesthesia for patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective randomized controlled pilot trial / Al Tmimi L, Van Hemelrijck J, Van de Velde M [et al.]. // *Br J Anaesth* – 2015. – V.115. – P. 550–9.
36. Alam, A. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon / Alam, A, Suen, KC, Hana, Z. [et al.] // *Neurotoxicology and Teratology* – V. 60. – March–April 2017. – P. 102 – 116.
37. Alvarado, M.C. Visual recognition memory is impaired in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy / Alvarado, M.C., Murphy, K.L., Baxter, M.G. // *British journal of anaesthesia.* – 2017. – V.19 – P. 517 – 523. DOI: 10.1093 / bja / aew473
38. Amrock, L.G. Long-term effects of single or multiple neonatal sevoflurane exposures on rat hippocampal ultrastructure / Amrock, L.G., Starner, M.L., Murphy, K.L. [et al.] // *Anesthesiology* – 2015 – V. 122, № 1. – P. 87-95. DOI: 0.1097/ALN.0000000000000477.
39. Armstrong, R. General anesthetics and cytotoxicity: possible implications for brain health / Armstrong, R., Xu, F., Arora, A. // *Drug and Chemical Toxicology.* – 2016. – V.40, № 2. – P. 241–249. DOI:10.1080/01480545.2016.1188306
40. Arola, O. Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial / Arola, O, Saraste, A, Laitio, R [et al.]. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – V. 70, I. 21. – P. 2652-2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1088.
41. Baumert, J. H. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure / J. H. Baumert, F. Falter, D. Eletr // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2005. – № 49. – P. 743–749.
42. Baumert, J. H. The effect of xenon anesthesia on the size of experimental myocardial infarction / J. H. Baumert, M. Hein, C. Gerets [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – V. 105. – P. 1200–1206. DOI: 10.1213/01.ane.0000284697.73471.9c.
43. Baumert, J. H. Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas / J. H. Baumert, M. Reyle-Hahn, K. Hecker // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – V. 88, № 4. – P. 540–545.
44. Baumert JH. Xenon-based anesthesia: theory and practice / J.H. Baumert // *Open Access Surgery.* – 2009. – V. 2, № 9 – P. 5–13.
45. Baur, C.P. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle / C.P. Baur, W.Klingler, K.Jurkat-Rott [et al.] // *British Journal of Anaesthesia.* – 2000. – V. 85, I. 5. – P. 712–716.

46. Bekker, A. Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? / A. Bekker, C. Lee, S. de Santi [et al.] // *The American Journal of Surgery*. – 2010. – V.199, № 6. – P. 782–788. DOI:10.1016/j.amjsurg.2009.07.042
47. Boomsma, F. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide / F. Boomsma, J. Rupreht, A.J. Manin't Veld [et al.] // *Anaesthesia*. – 1990. – V. 45, № 4. – P.273–278
48. Brambrink, A.M. Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain / A.M. Brambrink, S.A. Back, A. Riddle [et al.] // *Ann Neurol*. – 2012. – V 72. – P. 525–535.
49. Bronco, A. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia/ A. Bronco, P.M. Ingelmo, M. Aprigliano [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol*. – 2010. – V 27. – P. 912–6.
50. Calzia, E. Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide / E. Calzia, W. Stahl, T. Handschuh [et al.] // *Anesthesiology*. – 1999. – V. 91, №5. – P. 1378–1386.
51. Campos-Pires, R. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice / R. Campos-Pires, T. Hirnet, F. Valeo [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2019. – V. 123, № 1. – P. 60-73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032.
52. Cattano, D. Xenon induces transcription of ADNP in neonatal rat brain / D. Cattano, S. Valleggi, D. Ma [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2008. – V. 440. – P. 217-21.
53. Chandler, J.R. Emergence delirium in children: a randomized trial to compare total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl to inhalational sevoflurane anesthesia / J.R. Chandler, D. Myers, D. Mehta [et al.] // *Paediatr Anaesth*. – 2013. – V. 23, № 4. – P. 309–315. DOI: 10.1111/pan.12090.
54. Chau, P-L. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics / P-L Chau // *Br J Pharmacol*. – 2010 Sep. – V. 61, №2. – P. 288–307. DOI: 0.1111/j.1476-5381.2010.00891.x
55. Chin, E. M. Principles of Medical and Surgical Treatment of Cerebral Palsy / E. M. Chin, H. E. Gwynn, S. Robinson [et al.] // *Neurologic Clinics*. – 2020. – V. 38, №2. – P. 397–416. DOI:10.1016/j.ncl.2020.01.009
56. Chung, W. Sevoflurane Exposure during the Critical Period Affects Synaptic Transmission and Mitochondrial Respiration but Not Long-term Behavior in Mice / W. Chung, M.J. Ryu, J.Y. Heo [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – V. 126, № 2. – P. 288–299. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001470.

57. Clardy, C.W. Increased susceptibility to infection in hypothermic children: possible role of acquired neutrophil dysfunction / C.W. Clardy, K.M. Edwards, J.C. Gay // *Pediatr Infect Dis.* – 1985 Jul-Aug. – V.4, № 4. – P. 379–382.
58. Coburn, M. Incidence of postoperative and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia / M. Coburn, O. Kunitz, C.C. Apfel // *Br J Anaesth.* – 2008 Jun. – V.100, № 6. – P. 787–791. DOI: 10.1093/bja/aen077.
59. Coburn, M. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. M. Coburn, O. Kunitz, J. H. Baumert // *Br J Anaesth.* – 2005. – V.94, № 2. – P. 198–202.
60. Colver, A. Cerebral palsy / A Colver, C. Fairhurst, P. Pharoah // *The Lancet.* – 2014. – 5–11 April. – V.383, I. 9924. – P. 1240–1249
61. Costi, D. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children / D. Costi, A.M. Cyna, S. Ahmed [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – V.9. – CD007084
62. Creeley, C. Propofol- induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain / C. Creeley, K. Dikranian, A. Dissen // *Br J Anaesth.* – 2013. – V. 10. – P. 29–38.
63. Cullen, S. C. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton / S. C. Cullen, E. G. Gross // *Science.* – 1951. – № 113. – P. 580–582
64. Davidson, A.J. 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 / A.J. Davidson, N. Disma, J.C. de Graaff [et al.] // *Lancet.* – 2016. – V. 387. – P. 239–250.
65. Del Giudice, E. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy / E. Del Giudice, A. Staiano, G. Capano [et al.] // *Brain Dev.* – 1999. – V. 21. – P. 307–311.
66. Derwall, M. Xenon: recent developments and future perspectives / M. Derwall, M. Coburn, S. Rex [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2009 Jan-Feb. – V. 75, № 1–2. – P. 37–45. PMID:18475253
67. Devroe, S. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial // S. Devroe, J. Lemiere, L. Van Hese // *Paediatr Anaesth.* – 2018 Aug. – V. 28, № 8. – P. 726–738. DOI: 10.1111/pan.13444

68. Disma, N. Pediatric anesthesia and neurotoxicity: can findings be translated from animals to humans? / N. Disma, T.G. Hansen // *Minerva Anesthesiol.* – 2016 July. – V. 82, № 7. – P. 791–796.
69. Dite, G.S. Antenatal and perinatal antecedents of moderate and severe spastic cerebral palsy / G.S. Dite, R. Bell, D.S. Reddihough [et al.] // *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* – 1998. – V. 38. – P. 377–383.
70. Eicher, P.S. Cerebral Palsy / P. S. Eicher, M. L. Batshaw // *Pediatric Clinics of North America.* – 1993. – V. 40, № 3. – P. 537–551. DOI:10.1016/s0031-3955(16)38549-2
71. Eunson, P. Aetiology and epidemiology of cerebral palsy / P. Eunson // *Paediatrics and Child Health.* – 2016 Sep. – V. 26, I. 9. – P. 367–372.
72. Evered, L. The Nomenclature Consensus Working Group Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery – 2018 / L. Evered, B. Silbert, D. S. Knopman [et al.] // *Anesthesiology.* – 2018. – № 129 (5). – P. 872–879.
73. Fahlenkamp, A. V. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients / A. V. Fahlenkamp, F. Krebber, S. Rex [et al.] // *Eur J. Anaesthesiol.* – 2010. – № 27. – P. 906–911. – DOI 10.1097/EJA.0b013e32833d1289.
74. Fahlenkamp, A. V. Nausea and vomiting following balanced xenon anesthesia compared to sevoflurane: A Post-Hoc explorative analysis of a randomized controlled trial / A. V. Fahlenkamp, C. Stoppe, J. Cremer [et al.] // *PLoS One.* – 2016 Apr. – V. 25, № 11(4). – e0153807. DOI: 10.1371/journal.pone.0153807
75. Flick, R.P. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery / R.P. Flick, S.K. Katusic, R.C. Colligan [et al.] // *Pediatrics.* – 2011. – V. 128. – e1053–e1061.
76. Fowler, E.G. Section on Pediatrics Research Committee Task Force. Promotion of physical fitness and prevention of secondary conditions for children with cerebral palsy: section on pediatrics research summit proceedings / E.G. Fowler, T.H. Kolobe, D.L. Damiano [et al.] // *Phys Ther.* – 2007 Nov. – V. 87, № 11. – P. 1495-1510. DOI: 10.2522/ptj.20060116.
77. Franks, N.P. Molecular targets underlying general anaesthesia / N.P. Franks // *Br J Pharmacol.* – 2006 Jan. – V. 47 (Suppl). – S72–S81. DOI: 0.1038/sj.bjp.0706441
78. Fromer, I. Anesthesia for Children with Cerebral Palsy / I. Fromer, K. Belani // *Anesthesiology. A Practical Approach.* / B. G. Goudra, M. Duggan, V. Chidambaram [et al.] Springer International Publishing AG, 2018. – P.429 – 434. DOI: 10.1007/978-3-319-74766-8_45. ISBN 978-3-319-74765-1

79. Goto, T. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia / T. Goto, P. Hanne, Y. Ishiguro [et al.] // *Anaesthesia*. – 2004. – № 59. – P. 1178–1183.
80. Goto, T. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia / T. Goto, Y Nakata, H Saito [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2000. – V. 85. – P. 359–363.
81. Goto, T. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia / T. Goto, H Saito, Y Nakata [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1997. – V. 79. – P. 595–599.
82. Goto, T. Effects of xenon on the performance of various respiratory flowmeters / T. Goto, H Saito, Y Nakata [et al.] // *Anesthesiology*. – 1999. – V. 90, № 2. – P. 555–563. DOI:10.1097/00000542-199902000-00032
83. Goto, T. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted / T. Goto, K. Suwa, S. Uezono [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – V. 80, № 2. – P. 255–256
84. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children / The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland. – Autumn 2016. URL: <https://www.apagbi.org.uk>
85. Hansen, T.G. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study /T.G. Hansen, J.K. Pedersen, S.W. Henneberg [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – V. 114. – P. 1076–1085.
86. Hanss, R. The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications / R. Hanss, B. Bein, P. Turowski [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – V. 96. – P. 427–436.
87. Hartlage, M.A. Xenon improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs / M.A. Hartlage, E Berendes, H Van Aken [et al.] // *Anesth Analg.* – 2004. – V. 99. – P. 655–664. DOI: 10.1213/01.ANE.0000129999.74324.4E
88. Hecker, K. Xenon, a modern anaesthesia gas (summary) / K. Hecker, J. Baumert, N. Horn [et al.] // *Minerva Anest.* – 2004. – V. 70. – P. 255-260.
89. Hein, M. Establishment of a porcine right ventricular infarction model for cardioprotective actions of xenon and isoflurane / M. Hein, A.B. Roehl, J.H. Baumert [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – V. 52. – P. 1194–1203. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01757.x.
90. Hirota, K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon / K. Hirota // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2006. – V. 20. – P. 69-79
91. Hofland, J. Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac

Troponin Release: An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial / J. Hofland, A. Ouattara, J.-L. Fellahi [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – V. 127(6). P. – 918–933. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001873.

92. Horosz, B. Inadvertent intraoperative hypothermia / B. Horosz, M. Malec-Milewska // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2013. – V. 45, № 1. – P. 38–43. DOI: 10.5603/AIT.2013.0009

93. Hou, B. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis / B. Hou, F. Li, S. Ou [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2016. – V. 29. – P. 65–74. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.10.018

94. Hu, D. Association between Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia and Learning and Behavioral Outcomes in a Population-based Birth Cohort // D. Hu, R.P. Flick, M.J. Zaccariello // *Anesthesiology*. – 2017. – V. 127, № 2. – P. 227–240. DOI:10.1097/ALN.0000000000001735

95. Hudson, A. E. Are anaesthetics toxic to the brain? / A. E. Hudson, H. C. Hemmings // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – V. 107, № 1. – P. 30–37. DOI:10.1093/bja/aer122 ,

96. Höcker, J. Xenon anaesthesia – Clinical characteristics, benefits and disadvantages and fields of application / J. Höcker, M. Grünwald, B. Bein // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2012 Jun. – V. 47, № 6. – P. 374–80. DOI: 10.1055/s-0032-1316478.

97. Ing, C. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia / C. Ing, C. DiMaggio, A. Whitehouse [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – V. 130. – P. e476–e485

98. Ishiguro, Y. Effect of xenon on autonomic cardiovascular control – comparison with isoflurane and nitrous oxide / Y. Ishiguro, T. Goto, Y Nakata [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2000. – V. – P. 196–201.

99. Istaphanous, G.K. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice / G.K. Istaphanous, J. Howard, X. Nan [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011 Mar. – V. 114, № 3. – P. 578–587. DOI: 0.1097/ALN.0b013e3182084a70.

100. Jeffery, S.M.T. Surgical Outcomes of Single-Level Bilateral Selective Dorsal Rhizotomy for Spastic Diplegia in 150 Consecutive Patients / S.M.T. Jeffery, B. Markia, I.K. Pople [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019 May. – V. 125. – P. e60–e66. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.187

101. Jevtovic-Todorovic, V. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats / V. Jevtovic-Todorovic, N. Benshoff, J.W. Olney [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – V. 130, №7. – P. 1692-1698. DOI:10.1038/sj.bjp.0703479

102. Jevtovic-Todorovic, V. Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and Persistent Learning Deficits // V. Jevtovic-Todorovic, E. Richard, R.E. Hartman [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003 Feb. – V. 23, № 3. – P. 876–882. DOI: 0.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003
103. Jin, Z. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons / Z. Jin, O. Piazza, D. Ma [et al.] *Minerva Anesthesiol.* – 2019. – V. 85, № 1. – P. 83–89. DOI:10.23736/S0375-9393.18.12909-9
104. Johnson, A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe / A. Johnson // *Developmental med. child neurol.* – 2002. – V.44, № 9. – P. 633–640.
105. Kharasch, E.D. The Challenges of Translation / E.D. Kharasch // *Anesthesiology.* – 2018. – V.128. – P. 693–696. DOI:https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002122
106. Knaak C., W.-R. Brockhaus, C. Spies [et al.] Presurgical cognitive impairment is associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction / C. Knaak, W.-R. Brockhaus, C. Spies [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2020 April. – V. 86, №4. – P. 394–403/ DOI: 0.23736/S0375-9393.20.13903-8
107. Kranke, P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children / P. Kranke, L.H. Eberhart, H. Toker, [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007 Dec. – V. 105, №6. – P. – 1592–1597. DOI:10.1213/01.ane.0000287816.44124.03.
108. Laitio, R. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial / R. Laitio, M. Hynninen, O. Arola [et al.] // *JAMA.* – 2016. – V. 315. – P. 1120–1128.
109. Laitio, R. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia / R. Laitio, K. Kaskinoro, M. Särkelä [et al.] // *Anesthesiology.* – 2008. – V. 108. – P. 63–70.
110. Law, L. S. Neurologic and cognitive outcomes associated with the clinical use of xenon: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials / L. S. Law, E. A. Lo, C. C. Chan, T. J. Gan // *J. Can. Anesth.* – 2018. – V. 65. – P. 1041–1056. DOI:/10.1007/s12630-018-1163-6.
111. Law, L. S. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. S. Law, E. A. Lo, T. J. Gan // *Anesth. Analg.* – 2016. – № 122. – P. 678–697.
112. Lee, S.Y. Perioperative complications of orthopedic surgery for lower extremity in patients with cerebral palsy / S.Y. Lee, H.M. Sohn, C.Y. Chung [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2015. – V. 30, № 4. – P. 489–494. DOI:10.3346/jkms.2015.30.4.489
113. Lemoine, S. Sevoflurane-induced cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: Randomised trial with clinical and ex-vivo endpoints / S. Lemoine, L. Zhu, J.-L. Gérard //

Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. – 2018. – V. 37, I.3. – P. 217–223. DOI: 10.1016 / j.accpm.2017.05.009.

114. Liu, L.T. Mechanistic insights into xenon inhibition of NMDA receptors from MD simulations / L.T. Liu, Y. Xu, P. Tang // J. Phys. Chem. B. – 2010 Jul. 15. – V. 114, № 27. – P. 9010–9016. DOI: 10.1021/jp101687j.

115. Liu, Y. Consequence of dexmedetomidine on emergence delirium following sevoflurane anesthesia in children with cerebral palsy / Y. Liu, D.L. Kang, H.Y. Na [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – V. 8, № 9. – P. 16238–16244.

116. Liu, F. Potential adverse effects of prolonged sevoflurane exposure on developing monkey brain: from abnormal lipid metabolism to neuronal damage // F. Liu, S. W. Rainosek, J. L. Frisch-Daiello [et al.] // Toxicol.Sci. – 2015. – V. 47. – P. 562–572

117. Luo, Y. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. Y. Luo, D. Ma, E. Jeong [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – V. 109. – P. 782–789. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.

118. Luttrupp, H. H. Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study / H. H. Luttrupp, B. Romner, L. Perhag [et al.] // Anaesthesia. – 1993. – V. 48. – P. 1045–1049.

119. Ma, D. Xenon Mitigates Isoflurane-induced Neuronal Apoptosis in the Developing Rodent Brain / D. Ma, P. Williamson, A. Januszewski [et al.] // Anesthesiology. – 2007. – V. 106, № 4. – P. 746–753. DOI:10.1097/01.anes.0000264762.48920.80.

120. Mapleson, W. W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis / W. W. Mapleson // Br. J. Anaesth. – 1996 Feb. – V. 76, № 2. – P. 179–85. DOI: 10.1093/bja/76.2.179

121. Marx, T. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. T. Marx, G. Froeba, D. Wagner // Br. J. Anaesth. – 1997. – V. 78. – P. 326–327.

122. Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. Mol Neurobiol. 2020 Jan; V. 57, № 1. – 118-124. DOI: 10.1007/s12035-019-01761-z

123. McNamara, N. B. Microglia in developing white matter and perinatal brain injury / N. B. McNamara, V. E. Miron, Neuroscience Letters. – 2020. – V. 714. – P. 134539. DOI:10.1016/j.neulet.2019.134539

124. Mello, S. S. de. Respiratory Complications in Patients with Cerebral Palsy Undergoing General Anesthesia / S. S. de Mello, R. S. Marques, R. Â. Saraiva // Revista Brasileira de Anestesiologia. – 2007. – V. 57, №5. –P. 455–464. DOI:10.1590/s0034-70942007000500001

125. Moore, R.P. Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols / R. P. Moore, T. Wester, R. Sunder // *Paediatr Anaesth.* – 2013 Aug. – V. 23, № 8. – P. 720–725. DOI: 10.1111/pan.12187.
126. Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* – 1997. – V. 41. – P. 1157–61.
127. Neukirchen, M. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition / M. Neukirchen, J. Hipp, M. S. Schaefer [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – V. 109. – P. 887–896.
128. Nolan, G. J. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy / G. J. Nolan, A. Chalkiadis, J. Low [et al.] // *Anaesthesia.* – 2000 Jan. – V.55, I.1. – P. 32–41.
129. Paule M. G. Ketamine Anesthesia during the First Week of Life can Cause Long-Lasting Cognitive Deficits in Rhesus Monkeys / M. G. Paule, M. Li, R. R. Allen [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2011 Mar–Apr. – V. 33, №2. – P. 220–230. DOI: 0.1016/j.ntt.2011.01.001
130. Platt, M. J. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study / M. J. Platt, C. Cans, A. Johnson [et al.] // *The Lancet.* – 2007. – V. 369(9555). – P. 43–50. DOI:10.1016/s0140-6736(07)60030-0
131. Preckel, B. The direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo / B. Preckel, D. Ebel, J. Müllenheim [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2002. – V. 94. – P. 545–551.
132. Preckel B. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon / B. Preckel, N.C. Weber, R.D. Sanders // *Anesthesiology.* – 2006 Jul. – V. 105, № 1. – P. 187–197. DOI:10.1097 / 00000542-200607000-00029
133. Rabach, I. Sedation and analgesia in children with cerebral palsy: a narrative review / I. Rabach, F. Peri, M. Minute [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2019. – V. 15. – P. 432–440. DOI:/10.1007/s12519-019-00264-0
134. Raper, J. Multiple Anesthetic Exposure in Infant Monkeys Alters Emotional Reactivity to an Acute Stressor / J. Raper, M.C. Alvarado, K.L. Murphy [et al.] // *Anesthesiology.* – 2015. – V. 123. – P. 1084–1092. DOI: /10.1097/ALN.0000000000000851
135. Ravelli, A. M. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system / A. M. Ravelli, P. J. Milla // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1998. – V. 26. – P. 56–63.
136. Robinson, R.O. The frequency of other handicaps in children with cerebral palsy / R.O. Robinson // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1973 Jun. – V. 15, № 3. – P. 305. – 312.

137. Roehl, A. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside / A. Roehl, R. Rossaint, M. Coburn // *Intensive Care Med. Exp.* – 2020 Dec. – V. 8:11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6
138. Rueckoldt, H. Xenon inhalation increases airway pressure in ventilated patients / H. Rueckoldt, B. Vangerow, T. Marx [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1999. – V. 43, № 10. – P. 1060–1064.
139. Rylova, A. Protecting the Brain With Xenon Anesthesia for Neurosurgical Procedures / A. Rylova, M. Maze // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* – 2019. – V. 31, I. 1. – P. 18–29. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000494.
140. Rüegger C.M. Xenon as an adjuvant to therapeutic hypothermia in near-term and term newborns with hypoxic-ischaemic encephalopathy / C. M. Rüegger, P. G. Davis, J. L. Cheong // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – V. 8, № 8. – CD012753. DOI:10.1002/14651858.CD012753.pub2
141. Saito, H. Priming of anesthesia circuit with xenon for closed circuit anesthesia / H. Saito, M. Saito, T. Goto // *Artif. Organs.* – 1997. – V. 21. – P. 70–72
142. Schaefer, M.S. Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs / M. S. Schaefer, T. A. Treschan, J. Gauch // *Br. J. Anaesth.* – 2018 Jun. – V. 120, №6. – P. 1394–1400. DOI: 10.1016/j.bja.2018.02.064.
143. Schmidt, M. Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia / M. Schmidt, T. Marx, J. Kotzerke [et al.] // *Anaesthesia.* – 2001. – V. 56, № 12. – P. 1154–1159.
144. Sellbrant, I. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update / I. Sellbrant, M. Brattwall, P. Jildenstål [et al.] // *International Journal of Surgery.* – 2016. – V. 34. – P. 41–46. DOI:10.1016/j.ijsu.2016.08.235
145. Shah, R.D. Applications of regional anaesthesia in paediatrics. R.D. Shah, S. Suresh // *Br. J. Anaesth.* – 2013 Dec. – V. 111, Suppl 1. – P. i114-124. DOI: 10.1093/bja/aet379
146. Shaikh, S.I. Role of anesthesiologist in the management of a child with cerebral palsy. S.I. Shaikh, G. Hegade // *Anesth. Essays. Res.* – 2017. – V.11. – P. 544–549.
147. Shu, Y. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. Y. Shu, S.M. Patel, C. Pac-Soo [et al.]. *Anesthesiology.* – 2010. – V. 113. – P. 360–368.
148. Shu, A.-H. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial /A.-H. Shu, Q. Wang, X.-B. Chen [et al.] // *Current Medical Research and Opinion.* – 2015. – V. 31, № 10. – P. 1883–1887 DOI:10.1185/03007995.2015.1075968

149. Smit, K.F. Noble gases as cardioprotectants - translatability and mechanism / K.F. Smit, N. C. Weber, M. W. Hollmann [et al]. *Br. J. Pharmacol.* – 2015. – V. 172. – P. 2062–2073. DOI: 10.1111/bph.12994
150. Solevåg, A.L. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia / A. L. Solevåg, G. M. Schmölzer, P.-Y. Cheung [et al] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2019. – V. 142. – P. 113-122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028
151. Stowe, D.F. Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes / D.F. Stowe, G.C. Rehmert, W.M. Kwok [et al] // *Anesthesiology.* – 2000. – V. 92. – P. 516–522.
152. Stuttmann, R. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial / R. Stuttmann, J. K. Jakubetz, C. Schultz [et al.] // *BMC Anesthesiology.* – 2010. – № 10. – P. 5. DOI:10.1186 / 1471-2253-10-5
153. Sun, L.S. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood / L.S. Sun, G. Li, T.L. Miller [et al] // *JAMA.* – 2016. – V. 315. – P. 2312–2320.
154. Suzuki, T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus* oocytes / T. Suzuki, H. Koyama, M. Sugimoto [et al.] // *Anesthesiology.* – 2002. – V. 96. – P. 699–704.
155. Vizcaychipi, M.P. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice / M.P. Vizcaychipi, D.G. Lloyd, Y. Wan [et al] // *PLoS One.* – 2011. – V. 6, № 11. – P. e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394.
156. Vutskits, L. GAS, PANDA, and MASK: No Evidence of Clinical Anesthetic Neurotoxicity! L. Vutskits, D.J. Culley [et al] // *Anesthesiology.* – 2019 Oct. – V. 131, №4. – P. 762–764. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863.
157. Wang X. Sevoflurane induces cognitive impairment in young mice via autophagy. X. Wang, Y. Dong, Y. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – V. 14, № 5. – P. e0216372. DOI:10.1371/journal.pone.0216372
158. Wappler, F. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery / F. Wappler, R. Rossaint, M. Reyle-Hahn [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – V. 98, № 1. – P. 6–13.
159. Warner, D. O. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study / D. O. Warner, M. J. Zaccariello, S. K. Katusic [et al.] // *Anesthesiology.* – 2018. – V. 129, № 1. – P. 89–105. DOI:10.1097/ALN.0000000000002232

160. Wass, C.T. Effect of general anesthesia in patients with cerebral palsy at the turn of the new millennium: a population-based study evaluating perioperative outcome and brief overview of anesthetic implications of this coexisting disease / C. T. Wass, M. E. Warner, G.A. Worrell [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2012. – V. 27, № 7. – P. 859–866. DOI:10.1177/0883073811428378
161. Wilder, R.T. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort / R.T. Wilder, R.P. Flick, J. Sprung [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – V.110. – P. 796–804
162. Wongprasartsuk, P. Cerebral palsy and anaesthesia / P. Wongprasartsuk, J. Stevens // *Paediatric Anaesthesia.* – 2002. – V.12. – P.296–303.
163. Yılbaş, A.A. The Effect of Different End-tidal Desflurane Concentrations on Bispectral Index Values in Normal Children and Children with Cerebral Palsy // A.A. Yılbaş, B. Ayhan, S. B. Akıncı [et al.] // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* – 2013. – V.41, № 6. – P. 200-205. DOI:10.5152/TJAR.2013.33
164. Zamunér, A.R. The influence of motor impairment on autonomic heart rate modulation among children with cerebral palsy / A.R. Zamunér, A.B. Cunha, E. da Silva [et al.] // *Research in Developmental Disabilities.* – 2011 Jan–Feb. – V. 32, I. 1. – P. 217–221.
165. Zhang, P. Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide / P. Zhang, A. Ohara, T. Mashimo [et al.] // *Can J. Anaesth* – 1995. – V. 42. – P. 547–553.
166. Zhang, Y. Xenon exerts anti-seizure and neuroprotective effects in kainic acid-induced status epilepticus and neonatal hypoxia-induced seizure / Y. Zhang, M. Zhang, S. Liu [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2019 Dec. – V. 322. – P. 113054. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113054.
167. Zhu, C. Isoflurane anesthesia induced persistent, progressive memory impairment, caused a loss of neural stem cells, and reduced neurogenesis in young, but not adult, rodents / C. Zhu, J. Gao, N. Karlsson [et al.] // *Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2010 May. – V. 30, № 5. – P. 1017–1030. DOI: 0.1038/jcbfm.2009.274 PMID: 20068576.