

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НЕОТЛОЖНОЙ ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

На правах рукописи

Багаев Владимир Геннадьевич

КОМБИНИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ

14.01.20. – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор В.Г. Амчеславский

Москва 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страницы
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
Введение.....	7
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 История анестезии ксеноном	17
1.2 Физико-химические свойства ксенона.....	18
1.3 Механизм действия ксенона и его эффективность.....	19
1.4 Свойства медицинского ксенона	21
1.4.1 Аналгетические свойства ксенона	21
1.4.2 Седативные свойства ксенона	23
1.4.3 Органопротективные свойства ксенона	25
1.4.4 Антистрессорные свойства ксенона	29
1.5 Области применения ксенона в медицине	30
1.6 Преимущество ксенона перед другими анестетиками	33
1.7 Современное представление об анестезии ксеноном	35
1.7.1 Требования к наркозно-дыхательной аппаратуре и мониторингу при работе с ксеноном	37
1.8 Современные методики проведения анестезии ксеноном.....	40
Резюме	42
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Общая характеристика обследованных больных	43
2.2 Использование медицинского оборудования при проведении анестезии ксеноном	59
2.2.1 Наркозно-дыхательный аппарат для анестезии ксеноном <i>FELIX DUAL</i> (ТАЕМА-Франция).....	60
2.2.2 Наркозно-дыхательный аппарат <i>SIESTA I Whispa</i> (DAMECA- Дания) адаптированный для работы ксеноном.....	62

2.2.3 Ксеноновая наркозная приставка <i>КНП-01</i> (ООО «Акела-Н» - Россия).....	64
2.2.4 Лекарственный препарат «КсеМед®» и кислород основные газы комбинированной анестезии ксеноном	67
2.3 Методы обследования больных.....	69
2.3.1 Методы клинической оценки анестезии ксеноном на этапах исследования.....	69
2.3.2 Необходимый мониторинг жизненно-важных функций организма при анестезии ксеноном.....	71
2.3.3 Лабораторные методы исследования	73
2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования	74
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ.....	75
3.1 Моноанестезия ксеноном лицевой маской	75
3.1.1 Методика анестезии ксеноном с применением лицевой маски	77
3.2 Комбинированная ларингомасочная и эндотрахеальная анестезия ксеноном	85
3.2.1 Методика комбинированной ларингомасочной и эндотрахеальной анестезии ксеноном	86
3.3 Особенности комбинированной анестезии ксеноном в различных возрастных группах.....	100
3.3.1 Расход ксенона на этапах анестезии.....	100
3.3.2 Расход фентанила при анестезии ксеноном	105
3.3.3 Расход эсмерона при анестезии ксеноном	106
Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ	108
4.1 Оценка глубины седации при комбинированной анестезии	

ксеноном.....	108
4.1.1 Изменение БИС индекса при проведении комбинированной анестезии ксеноном	118
4.2 Оценка аналгезии при анестезии ксеноном	127
4.2.1 Оценка аналгезии при моноанестезии ксеноном	128
4.2.2 Оптимизация аналгезии при комбинированной анестезии ксеноном	134
Глава 5. ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ.....	137
5.1 Изменение частоты сердечных сокращений на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном	137
5.2 Изменение систолического артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном.....	147
5.3 Изменение диастолического артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном	154
5.4 Изменение среднего артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном	162
5.5 Изменения параметров центральной гемодинамики при анестезии ксеноном	171
Глава 6. ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЕЁ ОЦЕНКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ	178
6.1 Техника безопасности при работе с ксеноном.....	178
6.2 Низкопоточная анестезия при работе с ксеноном.....	179
6.3 Лабораторные методы оценки безопасности комбинированной анестезии ксеноном.....	181
6.3.1 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на КОС крови	181
6.3.2 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на pO_2	

крови	184
6.3.3 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на $p\text{CO}_2$	
крови	187
6.3.4 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень	
лактата крови	189
6.3.5 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на ВЕ	
(мэкв/л) крови.....	191
6.3.6 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень	
глюкозы	193
6.4 Изучение токсического влияния комбинированной анестезии	
ксеноном на организм ребенка	196
6.4.1 Динамика биохимических маркеров токсичности (АЛТ,	
АСТ, ЛДГ) при комбинированной анестезии ксеноном.....	196
6.4.2 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень	
билирубина	199
6.4.3 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень	
амилазы крови	201
6.4.4 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень	
креатинина	202
Глава 7. ИЗУЧЕНИЕ АНТИСТРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТИ	
КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У	
ДЕТЕЙ.....	204
7.1 Сравнительный анализ уровня гормонов стресса при	
комбинированной анестезии ксеноном и комбинированной	
севофлураном у детей	204
Глава 8. ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ И	
НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ КОМБИНИРОВАННОЙ	
АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ	212
8.1 Сравнительная оценка нейротоксичности и	

нейропротективных свойств комбинированной анестезии ксеноном и комбинированной анестезии севофлураном у детей.....	212
Глава 9. ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ДЕТЕЙ	220
9.1 Особенности проведения анестезии ксеноном у детей с абдоминальной патологией	220
9.2 Особенности проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей с нейрохирургической патологией	225
9.3 Особенности проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей при реконструктивно-пластических операциях.....	229
Глава 10. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ	234
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	237
ВЫВОДЫ.....	255
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	264
УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ	291

Введение

Актуальность темы исследования

В современной анестезиологии, не смотря на широкий выбор ингаляционных анестетиков, ведется постоянный поиск «идеального анестетика», который должен отвечать следующим требованиям: иметь приятный запах, обеспечивать быструю индукцию, легко выводиться, вызывать анальгезию и миорелаксацию, не подвергаться метаболизму в организме, не вызывать аллергических реакций и не обладать кардиодепрессивным эффектом (Aitkenhead A.R., 1990, Осипова Н.А. с соавт. 2002). Наиболее близко этим требованиям соответствует природный, инертный газ - ксенон (Кс), который в организме человека не подвергается биотрансформации, не вступает в химические реакции очень быстро выделяется из организма через легкие (Буров Н.Е. с соавт., 2010). К «идеальному» анестетику его приближают и физические свойства: отсутствие запаха, не взрывоопасность, поскольку он не горит и не поддерживает горение (Фастовский В.Г. с соавт., 1972). Ведущая роль в изучении медицинского применения Кс принадлежит отечественным исследователям во главе с профессором Н.Е. Буровым, который более 20 лет занимается проблемой ксеноновой анестезии. Под его руководством на кафедре анестезиологии и реаниматологии РМАПО впервые в мире были проведены доклинические и клинические испытания Кс в соответствии с требованиями Фармкомитета. В нашей стране Кс разрешен к медицинскому применению в качестве средства для наркоза (приказ министра здравоохранения РФ от 08.10.1999 г. №363). Буровым Н.Е. в 2000 году была издана первая в мире монография «Ксенон в анестезиологии», в которой отражен вклад отечественных исследователей в изучении «благородного» газа и его клиническом применении. Проводимые исследования в России были бы невозможны без участия в исследованиях предприятия ООО «Акела-Н» (директор по науке и производству Потапов В.Н.). Предприятие добилось получения Кс высокой степени очистки- 99,9999% и позволило зарегистрировать его под торговой маркой «КсеМед®» (далее по

тексту Кс). Учитывая свойства Кс и особенно отсутствие у него токсического эффекта, по примеру России, в 2007 году в странах Евросоюза Кс был одобрен для клинического применения.

Учитывая отсутствие побочных эффектов и осложнений при проведении анестезий Кс у взрослых пациентов, МЗ и социального развития РФ разрешил проведение клинических исследований по «Оценке эффективности и безопасности лекарственного средства «КсеМед®» при общей анестезии у детей с различными хирургическими заболеваниями». Проведенное исследование в НИИ НДХиТ и ДОКБ г. Екатеринбурга у 60 детей (ASA I - III) в возрасте от 1 до 18 лет, показало эффективность и безопасность анестезий Кс при проведении плановых операций. По результатам проведенных исследований в 2014 году МЗ и социального развития РФ внесло изменения в инструкцию по применению Кс, он разрешен для проведения наркоза у детей в возрасте от 1 года до 18 лет (инструкция ЛС – 000121 – 28.11.2014) при проведении плановых операций в стационаре.

Учитывая положительные результаты проведенных ранее исследований, в НИИ НДХиТ было принято решение продолжить исследование по применению Кс при анестезиях у детей не только в плановой, но и в ургентной хирургии. Привлекательность Кс в педиатрической анестезиологии обусловлена, прежде всего, отсутствием у него токсичности, поскольку все известные анестетики влияют на когнитивные функции растущего организма и следовательно на обучаемость детей (Буров Н.Е. с соавт., 2000; Stuttmann R. et al., 2010; Stoppe C. et al., 2012). Кс не оказывает влияния на углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, показатели КЩС и газообмена, а также ферментный состав крови (Rex S., et al., 2006; Шишневa Е.В., с соавт., 2010). В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что у Кс отсутствуют мутагенные, тератогенные, канцерогенные и эмбриогенные свойства (Буров Н.Е. с соавт. 2002; Abbraini J.H. et al., 2005; . Stoppe C. et al., 2012 и др.). Целенаправленных исследований по изучению токсичности Кс при анестезиях у детей в доступной нам литературе нет. Планируется изучить токсичность

анестезий с использованием Кс и сравнить их с анестезиями где используются другие анестетики. Не изучены глубина седативного компонента анестезии Кс у детей и анальгетические свойства Кс. Ингаляционная анестезия в педиатрии используется в более чем 70% от всех анестезий, так как создает оптимальные условия для хирурга, обеспечивает комфорт и безопасность в ходе операции (Острейков И.Ф., 2007; Rupp K., 2005). Современные галогеносодержащие анестетики надежны в применении, но они в той или иной степени обладают кардиодепрессивным эффектом и появление ингаляционного анестетика обладающего гемодинамической стабильностью должно открыть ему широкие перспективы в детской анестезиологии (Лихванцев В.В. с соавт. 2003; Aggraval S., 1994; Rossaint R. et al. 2003; Wappler F. et al. 2007.). Учитывая гемодинамическую стабильность при анестезии Кс, в данном исследовании планируется определить показания к применению Кс при общей анестезии у детей. Помимо поддержания анестезии Кс, несомненный интерес представляют особенности периодов вводной анестезии и пробуждения в различных возрастных группах детей. Если у взрослых больных индукция при анестезии Кс всегда внутривенная, то в детской анестезиологии предстоит изучить возможность применения ингаляционной анестезии особенно у детей от 1 года до 7 лет. Предстоит изучить период поддержания анестезии и пробуждения. У взрослых пациентов пробуждение характеризуется быстротой и «стремительностью» в сравнении с другими ингаляционными анестетиками (Буров Н.Е. с соавт., 2000; Necker K.E. et al, 2004).

Таким образом, по результатам исследования планируется впервые в детской анестезиологии разработать и внедрить новый вид экологически чистой анестезии «благородным», природным газом Кс при оперативных вмешательствах у детей.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая положительные результаты исследований по применению анестезии ксеноном у взрослых, а также результаты исследований у детей,

проведенных в НИИ НДХ и Т, было принято решение продолжить исследование по применению Кс при анестезиях у детей с различной хирургической патологией в возрасте от 1 года до 18 лет. Ранее целенаправленных исследований по изучению Кс при анестезиях у детей не проводилось. Не разработаны методики проведения анестезии Кс у детей, не изучены её седативные, аналгетические и антистрессорные свойства, влияние на гемодинамику, токсичность, и нейропротективные свойства. В исследовании планируется сформулировать показания и противопоказания к проведению анестезии Кс у детей, выявить возможные осложнения и их профилактику.

Таким образом, оптимизация анестезиологического пособия у детей с различной хирургической патологией путем внедрение экологически чистой, нетоксичной анестезии ксеноном является актуальным направлением современной анестезиологии.

Цель исследования: улучшение результатов лечения детей с хирургическими заболеваниями путем оптимизации анестезиологического пособия в стационаре.

Задачи исследования:

1. Разработать методику проведения анестезии ксеноном у детей с различной хирургической патологией при плановых, ургентных и отсроченных оперативных вмешательствах.
2. Определить объем мониторинга для безопасного проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей и оценки её эффективности.
3. Оценить безопасность анестезии ксеноном у детей на основании данных клинического, аппаратного и лабораторного мониторинга.
4. Оценить эффективность обезболивания ксеноном у детей на основании данных клинического, аппаратного и лабораторного мониторинга.
5. Изучить влияние комбинированной анестезии ксеноном на гемодинамику у детей.
6. Определить показания к проведению комбинированной анестезии ксеноном у детей с различной хирургической патологией.

7. Разработать алгоритм проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей.

Настоящее исследование выполнено в НИИ НДХиТ (директор к.м.н., Митиш В.А.), в отделении анестезиологии и реанимации (руководитель д.м.н., профессор Амчеславский В.Г.), были разработаны методики проведения анестезий с использованием Кс у детей с различной хирургической патологией, показана их эффективность и безопасность в возрасте от 1 года до 18 лет, выявлены возрастные особенности течения анестезии. При проведении исследования поддержку и помощь оказывали предприятие ООО «Акела-Н» (директор к.т.н. Потапов В.Н.), а также лаборатория мембранологии с группой генетических исследований Научного центра здоровья детей РАМН (д.м.н., профессор Арсеньева Е.Н.), за что им выражаем огромную благодарность.

Научная новизна. Впервые у детей в возрасте от 1 года до 18 лет проведено исследование по изучению эффективности и безопасности медицинского ксенона, а также внедрение его в клиническую практику при анестезиях у детей.

Выявлены особенности течения комбинированной анестезии с использованием ксенона у детей, определены фармакологические компоненты премедикации, индукции, поддержания анестезии.

Разработана методика анестезии с использованием медицинского ксенона (патент на изобретение РФ № 2446837) с учетом анатомо-физиологических особенностей детей в различных возрастных группах.

На основании многопараметрического мониторинга изучена анальгетическая активность медицинского ксенона у детей с хирургической патологией в условиях моноанестезии и комбинированной анестезии в различных возрастных группах.

Установлено, что моноанестезия ксеноном при операциях у детей не обладает достаточной аналгезией. Обоснована комбинированная анестезия ксенон-кислородной смеси с фентанилом и мышечными релаксантами при различных хирургических вмешательствах в возрасте от 1 года до 18 лет.

Проведено изучение седативного компонента комбинированной анестезии с применением медицинского ксенона в различных возрастных группах при операциях у детей клинически и с помощью БИС мониторинга. Определены оптимальные значения БИС индекса при индукции, поддержании анестезии и пробуждении.

Изучена антистрессорная активность медицинского ксенона при операциях у детей, показано, что уровень «гормонов стресса» (соматотропный гормон, кортизол) до анестезии, во время её проведения и после завершения не имеет статистически значимых различий, тем самым подтверждая необходимую антистрессорную активность комбинированной анестезии ксеноном.

На основании изучения маркеров повреждения мозга (S100b, BDNF) исследованы нейротоксические и нейропротективные свойства комбинированной анестезии ксеноном в концентрации 60% - 65%. Установлено, что комбинированная анестезия ксеноном не оказывает токсического воздействия на органы и мозг ребенка, более того она проявляет нейротрофические свойства, превосходя по ним комбинированную анестезию севофлураном.

Установлен механизм стабильности гемодинамики при комбинированной анестезии ксеноном у детей, с помощью ЭХО-кардиографии выявлен "лузитропный эффект" ксенона на миокард. В период поддержания анестезии при концентрации ксенона 60 – 65% увеличивается диастолическое расслабление миокарда, что приводит к повышению фракции выброса левого желудочка, минутного объема сердца и ударного объема.

Выработаны показания и противопоказания к проведению комбинированной анестезии ксеноном у детей, а также возможные осложнения на всех этапах анестезии и пути их профилактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило внедрить в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии новый метод анестезиологического пособия при различных оперативных вмешательствах у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, с оценкой по ASA I - III. Моноанестезия Кс в концентрации 60 - 70 %, проводимая с

помощью лицевой маски при операциях у детей неэффективна, так как не обеспечивает адекватной аналгезией. Оптимальным видом анестезии ксеноном является комбинированная анестезия продолжительностью более 1 часа, чем она была продолжительнее, тем экономически более обоснована по расходу анестетика.

Комбинированная анестезия ксенон-кислородной смесью (55 - 65% : 30%) для усиления аналгезии включает фентанил, а миоплегии - релаксанты различной продолжительности действия. Общая комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65% надежно защищает ребенка в любом возрасте от операционного стресса, не оказывает депрессивного влияния на функциональное состояние жизненно-важных систем организма.

Комбинированную анестезию ксеноном у детей следует проводить при оперативных вмешательствах плановых, экстренных и в отсроченном порядке. Безопасность и эффективность анестезии ксеноном у детей подтверждена: при абдоминальных операциях, выполняемых открытым способом и лапароскопически; реконструктивно-пластических операциях, направленных на закрытие мягкотканых посттравматических дефектов; нейрохирургических при отсутствии внутричерепной гипертензии; травматологических вмешательствах в сочетании с регионарными методами анестезии и торакальных, не требующих применения гипероксических смесей ($FiO_2 > 0,3$). Учитывая свойства ксенона: отсутствие биотрансформации в организме, нетоксичность, быстрое насыщение и элиминацию из организма, органопротективные свойства включая миокард, способность стабилизировать гемодинамику, позволяет использовать его у детей в возрасте от 1 года до 18 лет с различной хирургической патологией, а также у тяжелых пациентов с декомпенсацией кровообращения и полиорганной недостаточностью.

Особенностями комбинированной анестезии ксеноном являются: безопасность и эффективность, управляемость, нетоксичность, гемодинамическая стабильность, быстрое пробуждение, которое не зависит от длительности оперативного вмешательства.

Безопасность анестезии ксеноном обеспечивается Гарвардским стандартом мониторинга ЖВФ и дополнительным: определение концентрации Кс на входе (InKс) и контроль глубины седации с помощью БИС индекса.

Анестезию Кс проводят как специальными НДА, разработанными для работы с данным инертным газом, так и штатными наркозными аппаратами, способными работать на низких потоках, по закрытому контуру, доукомплектовав их ксеноновой приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н» - Россия).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены в 11 докладах: на IX Научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии-реаниматологии», г. Москва, 2011 г.; VI Российском конгрессе "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия", г. Москва, 2011 г.; III Конференции анестезиологов – реаниматологов мед. учреждений МО РФ, г. Москва, 2012 г.; II Украинско-российском конгресс по анестезиологии и интенсивной терапии, Украина, г. Одесса, 2012 г.; X Научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» г. Москва, 2012 г.; Научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в детской хирургии, урологии, анестезиологии и реаниматологии», Узбекистан, г. Самарканд, 2012 г.; Научно-практической конференции "Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии", Украина, Запорожская обл., г. Бердянск, 2012 г.; Научно-практической конференции с международным участием "Достижения и перспективы развития детской хирургии", Таджикистан, г. Душанбе, 2013 г.; VII Российском конгрессе "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия" г. Москва, 2013 г.; VII Российском конгрессе "Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия", г. Москва, 2014 г.; XV Сессии МНОАР, г. Голицыно, 2014 г.; XIII Научно-практическая конференция «Безопасность больного в анестезиологии реаниматологии», г. Москва, 2015 г.; 3-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Безопасность анестезии и интенсивной терапии в детской практике: мониторинг и инфузионно-трансфузионная терапия», г. Москва 2015 г.

По теме диссертации опубликовано 31 печатная работа, из которых 14 - статьи в журналах (10 – в журналах ВАК), получен 1 патент на изобретение, изданы методические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Общая комбинированной анестезии ксеноном в концентрации 55 - 65%, является безопасным методом анестезии при проведении оперативных вмешательств у детей в возрасте от 1 года до 18 лет с оценкой по ASA I - III и II - III степенью операционно-анестезиологического риска (по классификации МНОАР).

2. Общая комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65%, является эффективным методом анестезиологического пособия при выполнении плановых, экстренных и отсроченных оперативных вмешательств у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, с оценкой по ASA I - III и II - III степенью операционно-анестезиологического риска (по классификации МНОАР).

2. Оптимальным видом анестезии ксеноном у детей, является эндотрахеальная комбинированная анестезия ксенон - кислородной смесью в концентрации 55 - 65% с фентанилом, в условиях миоплегии и проведения ИВЛ по закрытому контуру (closed system anesthesia).

3. Комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65% обеспечивает детей в возрасте от 1 года до 18 лет достаточной глубиной медикаментозного сна.

4. Моноанестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% при хирургических вмешательствах не обеспечивает детей адекватной аналгезией, при комбинированной анестезии с целью адекватного обезболивания требуется усиление аналгезии анестезии фентанилом во всех возрастных группах.

5. Гемодинамическая стабильность комбинированной анестезии ксеноном у детей в ходе оперативного вмешательства обеспечивается «лузитропным эффектом» анестетика.

6. Комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65% обладает необходимым антистрессорным эффектом, надежно защищая детей в возрасте от 1 года до 18 лет от хирургического стресса.

7. Комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65% при оперативных вмешательствах не оказывает токсического воздействия на организм и развивающийся мозг ребенка.

8. Общая комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 - 65% при оперативных вмешательствах у детей проявляет цереброзащитные свойства, защищая мозг от возможной гипоксии.

9. Безопасность комбинированной анестезии Кс у детей обеспечивается Гарвардским стандартом мониторинга ЖВФ, который должен быть дополнен мониторингом газов (EtCO_2 , In/EtO_2 , InKc), а в период обучения БИС мониторингом.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История анестезии ксеноном

Инертный газ Ксенон (Кс) относится к элементам восьмой группы периодической таблицы. Он был открыт британскими химиками нобелевским лауреатом Ramsay и Travers в 1898 году. С 1894 по 1898 гг. методом спектрального анализа исследователями были выделены инертные газы: аргон, неон, криптон и ксенон. Кс (Xenos) в переводе с греческого означает - «чужой» или необычный, относится к инертным газам. Он присутствует в атмосфере в концентрации не более чем 0,0000087%. Его получают путем фракционной перегонки воздуха и применяют в различных областях жизнедеятельности человека [55, 257]. Кс используется в производстве лазеров, ламп высокого свечения, в качестве реактивного ракетного топлива для вывода на орбиту космических аппаратов, производстве рентгеновских трубок и медицине [55, 56, 75, 76, 207, 257, 208, 222]. Открытию Кс способствовали исследования, проведенные при освоении морских глубин, водолазы на глубине более 60 метров отмечали сходное с опьянением состояние [32]. Поскольку дыхательная смесь у водолазов была сжатым воздухом, то и состояние «подводного опьянения» называли «азотным наркозом». Позднее исследователями Behnke и Varbrough в 1939 году было установлено, что сходное состояние вызывает не только азот, но и аргон под давлением 4-10 Ата, и термин «азотный наркоз» заменили на «наркоз инертными газами» [100]. О наркотическом действии инертных газов впервые упоминалось в начале 20 века К. Meyer [163, 164]. Несколько позже наш соотечественник Н.В. Лазарев в 1937 - 1941 гг. подтвердил предположения зарубежных исследователей о наркотическом эффекте инертных газов, который зависит от их атомного веса [36, 37, 38]. Им было выявлено, что гелий с атомным весом 4,0 не обладает наркотическим действием, а аргон с атомным весом 39,9

вызывает наркотический эффект при давлении 16 - 18 ата, криптон (атомный вес 83,8) – при давлении 3,5 ата, Кс должен вызвать наркоз при парциальном давлении ниже 1 ата [37]. В 1946 году Лазарев Н.В. на заседании научного общества в Ленинграде, посвященном 100-летию эфирного наркоза, впервые доложил о наркотических свойствах Кс при обычном атмосферном давлении.

Эффективность Кс как анестетика впервые была продемонстрирована американскими анестезиологами S. Cullen и E. Gross в 1951 году [120]. У нас в стране впервые ксеноновая эндотрахеальная анестезия была продемонстрирована в 1962 г. при эксплоративной лапаротомии анестезиологами Л.Н.Буачидзе и В.П. Смольниковым. Но анестезия Кс не получила бурного развития из-за дороговизны газа, отсутствия наркозно-дыхательной аппаратуры и мониторинга для работы. В конце 20 века, возродился интерес к Кс как анестетику, этому способствовало появление наркозных аппаратов способных работать на низких потоках, и совершенных газовых анализаторов, ксенон - сберегающих технологий анестезии [1, 2, 33, 56, 71, 207, 222, 223, 257]. Не смотря на повышенный интерес к анестезии Кс в мире, приоритет в исследованиях и в клиническом применении сохраняется за Россией, благодаря таким исследователям как профессор Н.Е.Буров, который работает по проблеме ксеноновой анестезии с 1991 г. Благодаря его инициативе были проведены исследования по применению анестезии Кс у детей.

1.2 Физико-химические свойства ксенона

Кс состоит из одноатомных молекул, не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, температура плавления - 112°C, температура кипения - 108°C, свечение в разряде фиолетовым цветом [75, 76]. Порядковый номер ксенона в таблице – 54, химический элемент VIII группы, молекулярный вес – 131, 29; плотность при 0°C и 1 Ата – 5.89 кг/м³. Растворимость в воде низкая и при температуре 37°C составляет 0,085, а в масле – высокая – 1,7 [75]. Коэффициент растворимости масло/вода – 20,0, что и

определяет хорошие анестетические свойства ксенона. Инертность благородному газу обеспечивает полная внешняя оболочка электронов, которая исключает образование ковалентных связей в биологических условиях [103]. Низкий коэффициент растворимости кровь/газ у Кс – 0,14, по сравнению с другими ингаляционными анестетиками (изофлюран 1,4; севофлюран 0,65; десфлюран 0,42; закись азота 0,47; Кс 0,12) обеспечивают ему быстрое выравнивание альвеолярной концентрации с артериальной и церебральной, что приводит к быстрому насыщению организма, лучшей управляемости, и быстрому пробуждению [29, 102, 167, 226, 257, 258]. Кс не подвергается в организме биотрансформации, не вступает ни в какие реакции в организме, не оказывает токсического воздействия на органы и ткани, и быстро выводится через легкие [10, 55, 56, 77, 78].

1.3 Механизм действия ксенона и его эффективность

Механизм действия Кс, как и других анестетиков на сегодняшний день до конца не изучен. Но существуют теории наркоза, которые предполагают механизм действия инертных газов [11, 162, 163, 164]. Липоидная теория, опубликованная в работах Муйера и Овертона (1899, 1901 гг), она основана на растворимости анестетика в липидных мембранах нейронов, нарушая их функцию [164]. Молекулярная теория (L. Pauling, 1961 г.), основана на том, что ряд молекул и атомов инертных газов в водных растворах образуют микрокристаллы – клатраты, которые нарушают активность нейронов и блокируют передачу нервных импульсов [186]. В основе мембранной теории (Lillie R. (1916 г.) лежит влияние наркотических анестетиков на липидную мембрану нейронов, нарушая их функцию [10]. По мнению профессора Н.Е. Букова, наиболее близкой теорией к обоснованию анестезии Кс, является теория Полинга [10].

Механизм действия Кс впервые был описан В. Lachmann с соавт. в 1988 году [205]. Сегодня исследователи едины во мнении, что Кс реализует антиноцицептивные свойства за счет неконкурентной блокады NMDA (N-methyl-

D-aspartate) – глутаматных рецепторов [84, 116, 118, 133, 145, 180, 256, 257, 259]. NMDA - рецепторы выполняют множественные функции в организме человека и животных: ноцицептивную функцию, участвуют в образовании нейрональной сети и в синаптической передаче импульсов, необходимых для обучения и формирования памяти [217, 256]. Аналогичный механизм блокирования NMDA – рецепторов присущ таким анестетикам, как закись азота и кетамин [164, 183, 184, 207, 216]. По анальгетической активности в ходе операции и в послеоперационном периоде Кс превосходит закись азота [10, 47, 91, 188]. До конца механизм действия Кс не известен, на сегодняшний день выяснено, что он действует на уровне спинного мозга, блокируя NMDA – рецепторы в нейронах задних рогов, участвующих в процессе трансмиссии боли и формировании центральной сенситизации [10, 118, 246, 257]. По мнению других авторов, обезболивающий эффект возникает в результате воздействия Кс на ретикулярную формацию, активируя тем самым нисходящую антиноцицептивную систему, которая подавляет активность нейронов задних рогов спинного мозга [10, 46, 131, 146, 242].

Кс оказывает влияние также на GABA_A – рецепторы или не NMDA-глутаматергические рецепторы, кайнат - рецепторы [118, 256]. В отличие от других антагонистов NMDA – рецепторов, он снижает церебральный метаболизм глюкозы [118, 145]. Кс, также ингибирует никотиновый ацетилхолиновый (холинергический) рецептор (nAChR), нарушение его работы связывают с рядом психических заболеваний, алкогольной, никотиновой и кокаиновой зависимостей [41]. В литературе есть сообщения о конкурентном ингибировании 5HT_{3A}-рецепторов ооцитов *Xenopus*, которые вовлечены в механизм послеоперационной рвоты, а также периферической и центральной ноцицепции [216].

Неоднозначное мнение исследователей по определению МАК Кс [21, 134, 166, 167, 168]. В 1969 году была определена МАК Кс, которая составила 70% (С. Cullen, E. Eger et al.), однако в исследовании использовался не чистый Кс, а его смесь с криптоном (Кс - 95% и криптон - 5%). В настоящее время МАК Кс пересматривается, так как диапазон его разброса очень велик (от 50 до 71 Об. %)

[10, 28, 53, 167, 168]. На сегодняшний день все едины во мнении, что на данный показатель влияет степень очистки Кс, так как у Кс - 99,99%, МАК составляет 50 об. % [10]. Выход из анестезии Кс в 2-3 раза быстрее, чем от эквивалентных МАК концентраций закиси азота с изофлураном или севофлураном, при концентрации 33 Об.% пациент пробуждается, [71, 139, 168, 199, 255]. Быстрое пробуждение после анестезии Кс связано с низким коэффициентом распределения кровь/газ – 0,115, среди всех известных ингаляционных анестетиков [255].

1.4 Свойства медицинского ксенона

На сегодняшний день известны основные свойства Кс: анальгетические, седативные, антистрессорные, кардиотонические, кардиопротективные, нейропротективные [19, 22, 27, 31, 52, 55, 77, 78, 79, 151, 162, 180, 234, 235, 251, 253].

1.4.1 Анальгетические свойства ксенона

Анальгезия является одним из главных лечебных эффектов Кс, уже в малых концентрациях он способен вызывать анальгезию [10, 13, 15, 28, 30, 59, 207, 209, 237]. По анальгетическим свойствам Кс в 1,5 раза превосходит закись азота [91, 116, 267]. МАК Кс по мнению различных авторов составляет от 63 до 71 об.% [63, 167, 168]. Передача ноцицептивной информации в ЦНС осуществляется через систему первичных афферентов по А- и С-волокам, вступающим в спинной мозг через задние корешки, за счет активации рецепторов возбуждающих аминокислот – NMDA [26]. Анальгетические свойства Кс реализует в основном, путем блокирования NMDA – рецепторов в нейронах задних рогов спинного мозга [145, 180, 247, 256, 257, 259]. Данные рецепторы являются «воротами боли» в организме человека [163]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что Кс проявляет анальгетические свойства не зависимо от возраста, включая детей [243]. Применение Кс с целью обезболивания позволяет минимизировать

использование опиоидов [226]. Помимо ингаляционного, добиться аналгезии можно приемом per os раствора водной или жировой эмульсии с растворенными в нем малыми дозами Кс [242, 248]. Существует еще более оригинальный метод введения – трансназальный, который оказался достаточно простым, безопасным и весьма эффективным. Он основан на диффузионной способности газа через «латексные баллончики» и его всасывании в слизистый нос, попадая в кровоток Кс со 100% биодоступностью проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦНС реализуя свой эффект [146, 150].

Анальгетические свойства газа начинают проявляться уже при концентрации до 33%, при которых пациент находится в ясном сознании и способен контактировать с врачом [115, 134]. Анальгетический эффект наступает уже через несколько глубоких вдохов смесью в концентрации $\text{Кс} : \text{O}_2 = 70\% : 30\%$ [47, 67]. Через 1-2 минуты от начала ингаляции порог боли возрастает в 2 раза. Ксенон-кислородная смесь ($\text{Кс} : \text{O}_2 = 50\% : 50\%$) в режиме лечебной ингаляционной аутоаналгезии, успешно используется при лечении болевых синдромов на догоспитальном и госпитальном этапах, а также в бытовых домашних условиях [15, 47, 98]. Авторы допускают использование аэрозольных смесей с Кс в амбулаторных условиях, при транспортировке больных и для обезболивания в стационаре [9, 10, 13, 43]. Перспективным направлением применения Кс с целью обезболивания будет при травматических повреждениях, стенокардии, болезненных перевязках, обработке ожоговой поверхности [9, 10, 13].

Одним из перспективных направлений по снижению стоимости анестезии Кс, является направление по разработке методик с одновременным использованием двух ингаляционных анестетиков Кс и Изофлурана, Кс и севофлурана [129, 168, 169]. При анестезии во время ортопедических операций было выявлено, что комбинация десфлурана с Кс более эффективна, комбинация десфлурана с закисью азота [137]. Сочетание двух анестетиков позволяет снизить концентрацию Изофлурана до 0,4 Об.% (около 4 МАК), а Кс на 17% (до 0,7 МАК), не вызывая при этом кардиодепрессии [70]. Отсутствие токсичности и

кардиодепрессии при анестезии Кс, позволяет использовать её во многих областях хирургии, у больных с сопутствующей патологией, высоким анестезиологическим риском, СПОН [34, 50, 58, 59, 60, 69, 70, 73, 94, 232, 238]. Отличительной особенностью анестезии Кс является пробуждение. Элиминация Кс из организма обеспечивает больным не только быстрое, но и комфортное послеоперационное пробуждение [28, 78, 123, 166]. По скорости, комфортности пробуждения, восстановлению когнитивных функций, отсутствию ажитации анестезия с применением Кс имеет преимущества перед анестезиями с использованием пропофола, севофлурана, десфлурана, закиси азота и изофлурана [65, 78, 89, 93, 126, 136, 138, 199, 255]. Сравнивая период пробуждения у пациентов с морбидным ожирением, после анестезии Кс и севофлураном было отмечено, что время до открывания глаз на оклик и время экстубации в группе Кс было значительно короче [238]. В отличие от других ингаляционных анестетиков, продолжительность анестезии Кс не влияет быстроту восстановления сознания [105, 255]. По скорости выхода из анестезии, Кс имеет преимущества перед анестезиями где использовались закись азота с севофлураном или закись азота с изофлураном [233, 255]. Интерес представляет работа Stuttmann R. et al. 2010 г., при изучении возможности кормления детей в раннем послеоперационном периоде, матерям которых проводилась анестезия. Через 1,5 часа после анестезии пропофолом концентрация препарата в молоке не позволяла кормить детей, а в группе матерей где анестезия проводилась ксеноном и пропофолом концентрация последнего (менее 0,3 мг/л) являлась безопасной для ребенка [93]. Интерес к Кс в педиатрической анестезиологии продиктован ещё и тем, что он не вызывает привыкания и толерантности в ходе его применения [202].

1.4.2 Седативные свойства ксенона

Оценке глубины медикаментозного сна при проведении анестезии Кс посвящен целый ряд как отечественных, так и зарубежных работ [17, 45, 80, 136, 157, 202]. Большинство исследований, касающихся оценки седации при

проведении анестезии Кс относится к БИС мониторингу, который проводился при различных хирургических вмешательствах [10, 60, 105, 144, 157, 202, 212]. По данным разработчиков БИС монитора и исследователей (Myles.P, Leslie. K, 2004 г.), оптимальными значениями БИС индекса при эндотрахеальной сбалансированной анестезии являются значения 40 - 60 ЕД [106]. БИС является универсальным параметром, способным отражать глубину медикаментозного сна ЦНС, не зависимо от используемого анестетика [130, 202, 212]. Одни считают, что концентрация Кс в ходе анестезии полностью сопоставима со значениями БИС индекса и глубиной седации [10, 60]. В работе П.С. Сальникова показано, что глубина медикаментозного сна сопоставима с значениями БИС только при поддержании анестезии Кс, а в период индукции и пробуждения индекс отстает от клинических проявлений [63]. Другие исследователи утверждают, что клиническая картина глубокого медикаментозного сна и значения БИС индекса сопоставимы только при достижении концентрации Кс более 60% [17, 67, 144, 157]. При концентрации Кс 65 - 68% значения БИС снижаются до 30 ЕД, что соответствует глубокой седации, при снижении концентрации Кс до 30% значения БИС повышаются до 70 - 78 ЕД. Исследователями отмечено, что уровень БИС индекса менее 50, что соответствует глубокому сну, не всегда отражает глубину седативного компонента анестезии Кс и следует обязательно ориентироваться на клинические показатели или ЭЭГ [45, 93, 202, 212]. Для контроля за глубиной медикаментозного сна во время анестезии Кс, возможно ориентироваться на вызванные потенциалы [89, 144]. В работе Laitio R. et al. (2007 г.) авторы пришли к заключению, что БИС и энтропия корректны при поддержании анестезии Кс, но их значения не соответствуют на этапе индукции и пробуждения [132]. Проведение сравнительной оценки глубины медикаментозного сна при анестезии Кс и анестезии закисью азота показало, что Кс имеет преимущества перед закисью азота [60, 188].

Таким образом, единого мнения, по аппаратной оценке, глубины медикаментозного сна при проведении анестезии ксеноном у взрослых пациентов

нет, в доступной литературе не встречается исследований посвященных изучению глубины медикаментозной седации при анестезии ксеноном у детей.

1.4.3 Органопротективные свойства ксенона

В зарубежной и отечественной литературе преимущественно отражаются кардиопротективный и нейропротективный эффекты анестезии Кс [114, 141, 142, 178, 179, 180, 181, 221, 250, 252]. Кардиопротективное действие Кс связано с непосредственным воздействием анестетика на протеинкиназу С, которая через р38 митоген-активированную протеинкиназу, взаимодействует с белками цитоскелета кардиомиоцита (МАРК) [249, 251]. В эксперименте было показано, что предварительные ингаляции Кс позволяют уменьшить размер инфаркта при моделировании ишемии сердца [230]. Помимо кардиопротективных свойств, Кс способен поддерживать стабильность гемодинамики, не нарушая сократительную способность миокарда [14, 27, 139, 141, 159, 175]. Исследования показали, что Кс в концентрациях от 30% до 70% проявляет симпатолитическое действие, при этом не оказывает угнетающего влияния на систолическую функцию левого желудочка и способен поддержать стабильную работу миокарда во время всего периода общей анестезии [44, 142, 220]. Благоприятные условия для работы сердца у больных с компрометированным миокардом создаются благодаря снижению ЧСС, при этом увеличивается сократимость миокарда за счет роста ФВ левого желудочка, СИ, индекса доставки кислорода и УИ работы левого желудочка [51, 175, 232, 254]. С учетом повышения СИ, улучшения коронарного кровотока, Кс является лучшим анестетиком у больных с компрометирующим миокардом [10, 30, 42, 50, 58, 59, 70].

Проводя сравнение Кс с другими анестетиками по стабилизации гемодинамики, были показаны его преимущества не только перед ингаляционными, но и внутривенными анестетиками [54, 58, 186, 197]. В отечественных и зарубежных исследованиях отмечается, что при проведении анестезии Кс у больных с компрометированной гемодинамикой помимо её

стабильности, появляется возможность снижения инотропной поддержки [73, 102, 121, 250]. В исследованиях российских ученых Д.А. Остапченко (1993 г.), А.Б. Ращупкина (2006 г.), было выявлено, что у Кс отсутствует скрытое аритмогенное действие, он не оказывает влияния на фазовую структуру сердечного цикла и периферический тонус, нормализует функцию вегетативной регуляции сердечного ритма, не изменяет возбудимость и сократительную способность миокарда [54, 59].

Нейротоксичность, индуцированная анестезией, является одной из самых актуальных тем не только детской, но и взрослой анестезиологии [134, 154, 222, 241]. В эксперименте и клинически было показано, что анестетики наряду с нейротоксическими эффектами обладают и нейропротективными свойствами, предотвращая дегенерацию нейронов и когнитивные нарушения [211, 213, 240, 253]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что нейротоксичностью обладают все известные ингаляционные анестетики: фторотан, закись азота, изофлуран, севофлуран и кетамин [111, 128, 152, 153, 154, 177, 192, 206, 215, 225]. В токсических концентрациях анестетики вызывают у животных повреждение дендритов, запускают механизм апоптоза, снижают синаптическую плотность мозгового вещества, что проявлялось в поведенческих расстройствах и ухудшением обучаемости [86, 124, 151, 154, 226]. Клинически нейротоксичность у исследуемых проявляется длительными когнитивными расстройствами, которые возникают сразу после проведения анестезий [86, 124]. В экспериментальных моделях на молодых животных и у детей было показано, длительное использование анестетиков и гипнотиков вызывает гибель нейронов, что в последствии проявляется в виде неврологических и когнитивных расстройств, а также влияет на обучаемость детей [153]. Если в концентрациях от 30% до 70% будет Кс проявлять нейропротективные свойства, то превышение его концентрации в НДС более 75%, с большой вероятностью будет оказывать повреждающее действие на мозг [55]. При сравнении Кс с ингаляционными анестетиками, по влиянию на восстановление когнитивных функций в эксперименте и у взрослых, Кс всегда имел преимущества [199, 233].

Исследования по изучению восстановления когнитивных функций у больных, в группах сравнения после анестезий Кс и изофлюраном, выявили преимущество Кс по индексу восстановления внимательности и памяти [199, 239]. Аналогичное сравнение по оценке восстановления когнитивных функций проводилось после анестезии Кс и севофлураном, где так же было показано, что Кс имеет явные преимущества по сравнению галогеносодержащим анестетиком [233]. Большинство исследований по оценке степени повреждения головного мозга проводилось с помощью определения сывороточного нейроглиального белка - S100b и нейротрофического фактора головного мозга - BDNF [147, 160, 201, 210, 228]. Нейропротективные свойства Кс были продемонстрированы как в *in vivo*, так и *in vitro* на моделях с повреждением нейронов [221, 252, 253]. Как показали исследования, проведенные Р. Banksetal (2010 г.), Кс являясь естественным антагонистом NMDA–рецепторов разрывает порочный круг повреждения нейронов при гипоксии, реализуя тем самым механизм нейропротекции [95]. По мнению Parker N., с соавт. (2009 г.), один из механизмов нейропротекции, это влияние Кс на мозговой кровоток и ВЧД. Изучая КТ – перфузию при ингаляции 33% Кс у пострадавших с тяжелой ЧМТ, уровнем сознания по ШКТ ≤ 7 баллов, было выявлено повышение ВЧД и снижение ЦПД без развития церебральной ишемии, что авторы связали с увеличением церебрального кровотока [185]. Подтверждением влияния Кс на церебральный кровоток послужило другое исследование, в котором было показано, что Кс ингалируемый 0,35 и 0,7 МАК вызывал статистически более значимую дилатацию артериол (на 10 и 18% соответственно), нежели венул (на 2 и 4 % соответственно) [219]. Подобные свойства анестетика были отмечены и в клинической практике, при анестезии Кс в концентрации 50 - 60% у больных возникала вазодилатацию церебральных сосудов, систолическая и диастолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии увеличивалась на 22 и 26%, соответственно [20]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии изучался мозговой кровоток при ингаляции 63% Кс, была зарегистрирована редукция мозгового кровотока в мозжечке, таламусе и теменной коре, с ростом мозгового кровотока в белом веществе [132].

Нейропротективные свойства Кс находят ему применения при церебральной патологии, лечении очаговой транзиторной ишемии мозга у нейрохирургических больных [10, 61, 62, 85, 142, 219]. В эксперименте и клинически Кс эффективен в комплексной терапии больных с тяжелыми повреждениями мозга при ЧМТ и вследствие общей гипоксии [114, 180, 235, 250]. В экспериментальных работах было показано, что кроме обезболивания ингаляции Кс активируют фактор HIF – 1, эритропоэтин (EPO) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [156]. Эффективность Кс в лечении больных с ишемическим инсультом у взрослых пациентов, возможно найдет ему применение в лечении неонатальной асфиксии [133, 235, 253]. Кс защищая мозг при ишемическом повреждении, уменьшает в объеме очаг ишемии и защищает нейроны от апоптоза [114, 178, 208, 180, 221, 241]. Нейропротективные свойства Кс повышаются при сочетании его с гипотермией, что является еще одним перспективным направлением его применения в педиатрии, особенно у новорожденных рожденных в асфиксии [234, 241].

Помимо анагетических и органопротективных эффектов, Кс воздействует на организм множеством своих свойств [10, 18, 19, 56, 114]. При проведении низкпоточной анестезии Кс, во время проведения холецистэктомии у больных отмечается надежная нейровегетативная защита, сохраняются показатели гомеостаза, лейко- и лимфопоэза, явный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект [18, 19, 247]. При проведении анестезии Кс на спонтанном дыхании, анестетик не оказывает влияние на чувствительность дыхательного центра к гипоксии и гиперкапнии, неизменным остается МОД, и газовый состав крови вплоть до достижения хирургической стадии наркоза [10]. Анестезия Кс в сравнении с наркозом закисью азота по влиянию на транспорт кислорода при лапароскопических вмешательствах имела явные преимущества [6]. При анестезии на спонтанном дыхании Кс не влияет на сократительную способность диафрагмы, вентиляционно-перфузионные отношения и не вызывает гипоксемии даже в условиях однологочной ИВЛ [131]. Экспериментальные исследования на животных показали, что при анестезии Кс на ИВЛ увеличивается

давление в дыхательных путях за счет высокой плотности и вязкости газа [149]. Особенностью послеоперационного периода после анестезии Кс, является диффузионная гипоксия, для предотвращения которой после экстубации требуется ингаляция кислородом [47].

Изучение морфологического состава крови при проведении анестезий Кс, не выявило значимых изменений в клеточном звене гемостаза [10, 56]. В условиях эксперимента и клиники при анестезии Кс не выявлены изменения тромбоцитарного гемостаза не только при моноанестезии, но и при комбинации его с изофлураном или севофлураном [113].

Таким образом, ксенон является экологически чистым и безопасным природным газом, не представляет угрозы для больного и персонала операционной, в значительной степени удовлетворяет требованиям «идеального анестетика», в эксперименте и клинически доказаны кардио- и нейропротективные свойства, отсутствие депрессии сердечно-сосудистой системы и хорошую управляемость, а его комбинация с другими анестетиками (изофлуран, севофлуран) позволит расширить область его применения. Все эти позитивные свойства несомненно найдут применение не только в плановой, но и экстренной хирургии у детей. Как показал литературный обзор, недостаточно исследований по влиянию ксенона на ВЧД, в основном это исследования на небольшой популяции, а полученные данные чаще всего противоречивые и конечно требуют проведения дальнейших исследований не только у взрослых, но и у детей. Интерес представляют кардио- и нейротропные свойства анестетика, что повидимому найдет ему применение не только в педиатрической анестезиологии, но и в интенсивной терапии детей.

1.4.4 Антистрессорные свойства ксенона

Традиционно в оценке хирургического стресса анализируются гормоны стресса, определяется уровень кортизола, СТГ, АКТГ, пролактина и альдостерона [27, 31]. В сравнительном анализе с анестезией закисью азота, Кс по уровню

гормонов стресса (СТГ, кортизола, АКТГ) имеет преимущества [10]. В исследованиях с изучением соотношения гормонов стресса (СТГ/кортизол и АКТГ/СТГ) при анестезии Кс, процессы обмена направлены в сторону анаболизма [77, 78]. По данным А.В. Година и соавторов (1999 г.) Кс не оказывает влияние на уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4) [48]. В настоящее время антистрессорная активность Кс используется в коррекционной терапии постстрессовых состояний и у людей экстремальных профессий [9, 41, 79]. Многочисленными исследованиями установлено, что Кс не влияет на углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, показатели КЩС и газообмена, а также ферментный состав крови [10, 52, 78]. Это объясняется отсутствием биотрансформации Кс в организме и отсутствием токсического воздействия на органы и ткани человека и животных [10, 113]. Проведенные исследования на животных показали, что у Кс отсутствуют мутагенные, тератогенные, канцерогенные и эмбриогенные свойства [10, 12, 85].

Таким образом, проведенные исследования показали, что анестезия с применением ксенона в концентрации до 70% обладает выраженным антистрессорным эффектом, она не оказывает токсического влияния на органы и ткани животных и человека, не проявляет мутагенных, тератогенных, канцерогенных и эмбриогенных свойств. Все вышеперечисленные свойства ксенона несомненно должны быть учтены при применении анестетика у детей.

1.5 Области применения ксенона в медицине

По своим свойствам Кс наиболее близок к «идеальному анестетику», он имеет свои недостатки и массу проблем при работе с ним, что ограничивает его широкое применение в медицине [5, 13, 198]. При работе с ним необходимо учитывать его специфичность, что требует дополнительного обучения медицинского персонала [5]. Области применения его в медицине различны от диагностических исследований до терапии и проведения анестезии во время оперативных вмешательств [176, 208, 258]. К специфичности моноанестезии Кс

следует отнести проблематичность в достижении МАК 63 - 71%, которая невозможна без снижения FiO_2 ниже 30% [13]. Для снижения МАК и углубления седации предлагается медикаментозное усиление седативного компонента анестезии, а также его комбинацию с другими ингаляционными анестетиками [168].

Учитывая гемодинамическую стабильность, кардиопротективные свойства и отсутствие кардиотоксичности, по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, анестезия Кс является лучшей альтернативой в кардиоанестезиологии [30, 58, 94]. В России имеется опыт применения анестезии Кс при операциях на открытом сердце, в условиях ИК [30]. Анестезия Кс проявляет гемодинамическую стабильность у больных в положении Тренделенбурга и карбодииокси перитонеума при лапароскопических операциях в гинекологии [6]. Показанием к проведению анестезии Кс будут являться абдоминальные операции у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями метаболического характера (печени, поджелудочной железы) [35]. Abramo A., Di Salvo C. et al. (2011 г.) опубликовали особенности течения ксеноновой анестезии при лапароскопических операциях у пациентов с морбидным ожирением, у них снижается уровень провоспалительных цитокинов, обеспечивается газообмен, стабилизируется гемодинамика и не удлиняется этап пробуждения [239]. Использование низкпоточной анестезии Кс у хирургических пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью позволяло устранять неблагоприятные последствия вводного наркоза тиопенталом или пропофолом и оказывать благоприятное действие на показатели центральной гемодинамики [42, 59]. Ксенон имеет перспективы применения в трансплантологии, Wilke H. J. et al. (2011 г.) сообщает о 4 успешных трансплантациях печени, выполненных под ксеноновой анестезией, с массивной кровопотерей, которая не оказала отрицательного влияния на пересаженный орган [237]. Анестезии Кс являются идеальным анестетиком по защите мозга от гипоксии при кардиохирургических операциях [240]. Способность Кс не вступать в метаболизм пациента, не вызывать

аллергических реакций нашла отражение в работе Stoppe С. (2011 г.), который позволил назвать ксеноновую анестезию методом выбора при поливалентной аллергии [231]. У пациентов с угрозой злокачественной гипертермии или переживших её Wappler F. (2010 г.) рекомендует использовать анестезию Кс [227]. В отечественных работах высказывается перспективность использования Кс в схемах послеоперационного обезболивания [15]. В НИИ нейрохирургии им. Н.И. Бурденко ведутся исследования по применению Кс в нейроанестезиологии, авторы отмечают, что по нейропротекторным свойствам, влиянию на метаболизм и насыщению кислорода в головном мозге, Кс имеет явные преимущества в сравнении с пропофолом [17, 61, 62, 63, 73, 204, 205]. При оценке оксигенации мозга во время проведения анестезии Кс в исследованиях использовались известные методы нейромониторинга [82, 88, 110]. Оксигенация мозга при работе с Кс преимущественно изучалась методом спектроскопии [155, 171, 176]. По данным церебральной оксиметрии и селективной доплерографии, Кс умеренно повышает мозговой кровоток, который коррегируется с помощью умеренной гипервентиляции [62, 64]. Исследования проведенные с помощью ПЭТ показали, что Кс не только не увеличивает, но даже снижает мозговой кровоток во многих областях мозга [188]. В исследовании N. Parker et al., (2009 г.) было показано у коматозных больных с ТЧМТ, что при ингаляции 33% Кс повышалось ВЧД и снижалось ЦПД, но церебральной ишемии не наступало, за счет увеличения кровотока в головном мозге [184]. Изучая биоэлектрическую активность головного мозга в условиях ксеноновой анестезии было выяснено, что Кс не вызывает эпилептическую активность у взрослых пациентов [17].

В последнее время проводится все больше исследований, посвященных применению Кс в терапии [15, 40, 41]. В России для терапии Кс разработан аппарат КТК-01 (ксеноновый терапевтический контур), предназначенный для лечения не только в стационаре, но и амбулаторных условиях для купирования боли, психоэмоционального стресса [15, 40, 41]. Обоснованность применения Кс в терапии связана с его позитивным влиянием на органный кровоток, создаются условия для улучшения доставки кислорода тканям, что важно у больных в

критических состояниях, страдающих гиперкатаболизмом [10, 42, 176, 201, 224]. Обнадёживающие результаты, полученные в эксперименте о защитном влиянии Кс на нервные клетки при гипоксии [193]. Нейропротективный эффект Кс усиливается в сочетании с гипотермией, Faulkner S., et al. (2011 г.) отмечено уменьшение зоны некроза нейронов новорожденных после перенесенной асфиксии и гипоксии в родах, коррекция неврологического дефицита [177, 241]. Перспективным направлением применения Кс в палатах интенсивной терапии является обезболивание больных, с помощью латексных баллонов, установленных в носовые ходы, в которых поддерживается давление Кс, что позволяет поддерживать его концентрацию в организме не зависимо от дыхания [150]. На стадии экспериментального исследования находится метод обезболивания Кс, который находится в форме водного раствора или жировой эмульсии [242, 248].

1.6 Преимущества ксенона перед другими анестетиками

Нейротоксичность, индуцированная анестезией, является самым обсуждаемым вопросом в детской анестезиологии [191]. В большинстве публикуемых работ, Кс по своим свойствам, включая токсичность сравнивается с известными анестетиками диприваном (пропофол) и закисью азота, поскольку по свойствам индукции, управляемости анестезии и пробуждению они наиболее близки к Кс [13, 19, 25, 27, 46, 54, 108, 115, 129, 131, 143, 197].

При сравнительной оценке глубины анестезии Кс и пропофолом с помощью БИС мониторинга, а также спектральной энтропии, не было выявлено преимуществ пропофола в отношении индукции, глубины седации при поддержании анестезии и при пробуждении [123, 196, 245]. Кс имеет преимущества перед пропофолом по гемодинамической стабильности в ходе анестезии, в отличие от Кс пропофол вызывает снижение среднего АД [46, 196]. Сравнивая нейропротективные свойства анестетиков следует указать, что пропофол даже в концентрации 10 мг/кг при внутривенном введении не реализует

защитные свойства на клетки [194]. Анестезия Кс имеет преимущества перед другими видами анестезии по снижению метаболизма глюкозы и её потреблению, что подтверждается исследованиями проведенными с помощью ПЭТ [132, 189]. В эксперименте на животных было показано, что Кс обладая нейропротективными свойствами не индуцирует апоптоз, более того он защищает мозг от токсического влияния других анестетиков [190]. Даже длительное применение Кс в реанимации для обезболивания и седации не приводило к биохимическим и гематологическим показателям крови [226]. Сравнивая Кс с галогеносодержащими анестетиками, инертный газ имеет очевидные преимущества, он не вступает в организме в химические реакции, включая адсорбент, не раздражает дыхательные пути, не подвергается биотрансформации, обладает быстро насыщающими свойствами, выделяется в неизменном виде и не приводит к развитию злокачественной гипертермии [57, 99]. Анестезия Кс более оказалась более управляемая, по сравнению с другими ингаляционными анестетиками, которая обеспечивалась низким коэффициентом растворимости кровь / газ - 0,115 [47, 173]. Данное свойство Кс обеспечивает быстрое пробуждение пациентов после анестезии независимо от длительности анестезии, что выгодно отличает его от всех ингаляционных анестетиков [226].

Сравнивая анестезию Кс с закисью азота, галотаном и изофлюраном, всеми авторами отмечается преимущества инертного газа по влиянию на гемодинамику [4, 54, 55, 108]. Имея данные преимущества Кс рекомендуется к использованию у больных с компрометированной гемодинамикой, с высоким анестезиологическим риском [14, 30, 54, 58]. Моноанестезия Кс обеспечивает проведение малоинвазивных оперативных вмешательств (грыжесечение, лапароскопическая холецистэктомия) не требуя введения фентанила, что невозможно при работе с закисью азота [47, 183]. Сравнивая расход фентанила при анестезии Кс и закисью азота, авторы пришли к выводу, что при использовании инертного газа фентанила расходуется меньше [187]. При проведении ИВЛ, Кс по сравнению с закисью азота может привести к увеличению сопротивления в дыхательных путях из-за его высокой плотности и вязкости

[195]. По развитию диффузионной гипоксии после анестезии оба анестетика схожи и требуют проведения оксигенации после окончания анестезии [117]. Время выхода из анестезии Кс в 2-3 раза меньше времени выхода из анестезии смесью закиси азота с севофлюраном или изофлюраном при равных МАК [48]. Анестезия Кс имеет преимущества по скорости восстановления когнитивных функций (бдительность и память) по сравнению с анестезией изофлураном [218].

Таким образом, сравнение анестезии ксеноном со всеми известными анестетиками показало, что он по влиянию на гемодинамику, метаболизм, а также токсичности превосходит все известные анестетики, что позволит найти ему применение в различных областях детской хирургии.

1.7 Современное представление об анестезии ксеноном

На сегодняшний день наиболее распространенной теорией действия Кс, является клатратная теория, высказанная Полингом и Миллером в 1961 году [186]. Она основывается на способности Кс при пониженной температуре образовывать с молекулами воды кристаллогидраты, которые относятся к клатратным соединениям, где атомы Кс удерживаются в кристаллической решетке молекулы воды ван-дер-ваальсовыми силами. В клатратах нет перераспределения электронов, а после их распада в результате повышения температуры или понижения давления их свойства сохраняются, которые были им присущи до образования клатрата. Данная теория легла в основу молекулярной теории ксеноновой анестезии, сущность которой состоит в том, что Кс начинает образовывать клатраты уже при нормальной температуре, тем самым выключая нейроны и обрывая их взаимосвязи, что и приводит к наркозу [10, 186]. По мнению проф. Довгуша В. В. необходимо различать непосредственные эффекты Кс в виде клатрата, которые означают состояние наркоза и постксеноновые структуры в виде водного ассоциата, когда Кс нет, но водный ассоциат продолжает нести свои лечебные свойства и способствует ускорению лечения заболевания [21, 22, 23]. Современное представление об

анестезии Кс были опубликованы в России в 2011 году, Бутовым Н.Е. [11]. При участии добровольцев медиков были выделены 4 стадии моноанестезии Кс [28, 47]. Стадии ксеноновой анестезии включали: первая стадия – парестезии и гипоальгезии, вторая стадия – эйфории и психомоторной активности, третья стадия – аналгезии и частичной амнезии, стадия четвертая – анестезии или полной аналгезии и амнезии [28, 67]. С выявлением у Кс анестезирующих свойств, анестезиологами ведется постоянный поиск оптимальных видов анестезии [67, 68]. Учитывая дороговизну анестетика, его применение оправдано только в условиях эндотрахеальной или ларингомасочной анестезии с использованием закрытого контура и низких потоков [13, 65, 66, 68]. При работе с Кс, как и с другими ингаляционными анестетиками используется низкопоточная техника анестезии – LWA или MFA, она не позволяет загрязнять операционную и сокращает их расход [39]. Для индукции при анестезии Кс у взрослых пациентов используются внутривенные препараты (тиопентал, диприван), у детей младшего возраста целесообразно использовать ингаляционную индукцию севофлураном [74]. Уменьшение расхода инертного газа обеспечивают методики комбинирования двух ингаляционных анестетиков: Кс с севофлураном, Кс с изофлураном [168]. С целью снижения стоимости ксеноновой низкопоточной анестезии, стали разрабатываться и ксенонсберегающие технологии [1, 2, 25, 47, 49, 68, 71, 197, 223]. Сбор и рециклинг Кс после анестезии, а также мониторинг за его концентрацией в контуре и утечками, является важной составляющей анестезии Кс, поскольку определяет стоимость анестезии [1, 2, 33]. Высокая диффузионная способность Кс ограничивает его применение у больных с замкнутыми полостями (пневмоторакс, внутрилегочные кисты, кишечная непроходимость, воздушная эмболия, пансинусит, средний отит), поскольку может увеличить их объем [65, 165]. При анестезии, Кс не оказывает влияние на сократительную способность диафрагмы, вентиляционно-перфузионные отношения, не вызывает гипоксемии даже при однологочной ИВЛ [130]. Гемодинамическая стабильность при анестезии Кс проявляется даже в условиях поврежденного миокарда [174]. Кс не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, аллергизирующим, канцерогенным

действием, не влияет на свертывающую и противосвертывающую систему крови и проявляет признаки иммуностимулирующего действия [10, 55, 77]. Являясь иммунокорректором, он обладает легким стимулирующим эффектом, оказывает противовоспалительное действие, ослабляет действие цитокина ФНО, нормализует лейко- и лимфопоэз [18, 19]. Неоднозначное мнение по возникновению послеоперационной тошноты и рвоты после проведения анестезии с использованием Кс [13, 115, 148].

Таким образом, существует теоретическое обоснование анестезирующего и лечебного действия ксенона, однако механизм действия инертного газа, как и всех анестетиков остается до конца неизученным, и требует дальнейших исследований, несомненный интерес представляют ксенонсберегающие технологии которые будут определять дальнейшие перспективы анестезии ксеноном не только у взрослых, но и у детей.

1.7.1 Требования к наркозно-дыхательной аппаратуре и мониторингу при работе с ксеноном

С момента открытия Кс, поднимается вопрос о целесообразности его использования в анестезиологии ввиду его дороговизны [13, 49, 122]. Высокая стоимость газа (1 л Кс в России стоит 17-18 евро) является основным препятствием к широкому использованию его в медицине [13, 33]. Для проведения анестезии Кс сегодня, пользуются специальными наркозными аппаратами созданными для работы Кс, в также используются НДА способные работать по закрытому контуру, на минимальных потоках ($< 0,5$ л/мин), но их необходимо доукомплектовывать «приставками» для дозирования Кс [71]. По мнению Бурова Н.Е. с соавт. (2000 г.) основные требования к закрытому контуру состоят в следующем: абсолютная герметичность (утечка не более 30 – 50 мл/мин); свежий адсорбент CO_2 ; безукоризненная работа клапанов вдох - выдох (их герметичность); точность работы газоанализаторов (Kc , O_2 , CO_2); минимальный объем дыхательного контура (2,0 – 2,5 л); шланги должны быть из политилена [10, 33].

Разработанная технология рециклинга Кс позволяет значительно уменьшить стоимость анестезии и способствует более широкому его использованию [1, 2, 33, 71]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, анестезия Кс по стоимости проигрывает всем известным анестетикам (закись азота, изофлюран, галотан, севофлюран) [34, 35, 60, 168]. Расход Кс за первый час анестезии в среднем составляет 10-15 л, из них 6-7 л уходит на насыщение, за второй час анестезии расходуется одна треть от первоначального объема, а общий расход за 3,5 ч наркоза составляет порядка 20 л [34, 35, 60]. Использование специальных адсорберов Кс с последующим его рециклингом и возвращением 80% газа, позволяет значительно сэкономить на стоимости анестезии (3,5 ч анестезии ксеноном обойдутся в 40\$) [10]. Внедрение Кс в анестезиологию послужило поводом к разработке НДА способных работать по закрытому контуру, с минимальным - MFA или низким - LFA [10, 33, 81]. Впервые о целесообразности проведения анестезии закисью азота по закрытому контуру у детей при операциях на сердце впервые в России было опубликовано Т.М. Дарбинян в 1984 году [16]. Использование LFA при работе с Кс позволяет значительно снизить его расход, избежать потерь тепла и влаги в НДС, и на сегодняшний день представляет значительный интерес анестезиологов во всем мире [7, 10, 16, 25, 33, 54, 69, 81, 87, 98, 112, 140]. Для работы с Кс сегодня в мире производятся сертифицированные НДА для работы с Кс: Akzent X (Stephan, Германия), Portek (Stephan, Германия), Felix Dual (Таема, Франция), Фаза – 23 (КБ Воронеж, Россия), Ксена-010 (Орехово-Зуево, Россия). Разработанная отечественная ксеноновая наркозная приставка (КНП-01 ООО «Акела-Н»), позволяет любой НДА способный работать по закрытому контуру с использованием MFA и LFA, адаптировать для работы с Кс [1, 2, 10]. При работе с Кс по закрытому контуру (LFA) необходимо учитывать, что в результате недостаточного поступления кислорода (ниже метаболических потребностей), в контуре происходит накопление неактивного газа - азота [10, 87, 161]. Чем длительнее операция, тем больше накопление «третьего газа» [161]. Накопление «третьего газа» может возникать при попадании воздуха в дыхательный контур через линию для забора

газа газоанализатора, что приводит к снижению концентрации кислорода во время анестезии [87].

При проведении анестезии Кс необходимо определить необходимый потока газа с учетом физических процессов потребления, насыщения и выделения газов [10]. По расчетам Kleiber (1949 г.) потребность в кислороде рассчитывается по эмпирической формуле $\text{VO}_2 \text{ (мл/мин)} = 4 \times m$ (m – масса тела в кг) [158]. Меньшую потребность в кислороде определили военные медики из ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко и предложили свою формулу: $V = 3 \times m$ [35, 53, 60].

Наличие эффективного адсорбера для CO_2 является одним из обязательных условий проведения низкопоточной анестезии Кс. Известь в адсорбере подлежит замене при $P_{\text{in}} \text{ CO}_2 \geq 6$ мм рт.ст. [90, 98, 229]. При работе с Кс, для снижения его стоимости во время анестезии, в России был разработан метод рециклинга Кс [1, 2, 10, 68]. Разработанный метод рециклинга позволяет вернуть в работу 80% отработанного Кс, что снизило стоимость анестезии в 5 раз [1, 2, 10].

Безопасность пациента при проведении анестезии Кс обеспечивается Гарвардским стандартом мониторинга (1993 г), дополнительно к которому осуществляется динамический контроль за процентной концентрацией O_2 и Кс на вдохе [25, 65, 66]. По мнению Сидорова В.А. с соавт. (2010 г) если нет возможности мониторировать хотя бы одного из перечисленных параметров, то от проведения LFA следует отказаться [65]. Мониторинг газового состава позволяет своевременно проводить коррекцию параметров вентиляции, контролировать эффективность работы сорбента, следить за концентрацией анестетика в НДС [81, 83, 84, 169, 170, 181]. Важное клиническое значение при проведении LFA Кс имеет мониторинг герметичности контура, при нарушении которого возрастает повышенный расход анестетика и снижение установленных параметров вентиляции, что неизбежно приводит к росту P_{etCO_2} [10, 25, 47, 65, 181]. БИС мониторинг, зарекомендовавший себя как метод оценки глубины медикаментозного сна во время общей анестезии у детей и взрослых, при ксеноновой анестезии был не всегда объективным [104, 105, 106]. Goto T. с соавт. (2000) отмечает, что БИС индекс не всегда отражает глубину седации при

анестезии Кс, поскольку при индексе менее 50 ЕД у некоторых пациентов отмечалось пробуждение [104]. В литературе так же нет единого мнения в отношении наибольшей информативности методов контроля за глубиной седации при работе с Кс, одни считают, что ИНЭЭГ обладает наибольшей информативностью в сравнении с методом БИС, другие наоборот отдают предпочтение БИС мониторингу [45, 80, 104, 105, 106].

Таким образом, оптимальным наркозным аппаратом для проведения анестезии Кс, является сертифицированный НДА разработанный работы Кс, который работает на низких потоках - LWA, включает весь комплексный мониторинг обеспечивающий безопасность пациента во время анестезии, но при отсутствии такового наркоз можно проводить и на штатных НДА способных работать на низких потоках подсоединив в дыхательный контур КНП-01, в данной случае безопасность пациента при ксеноновой анестезии должна отвечать требованиям, предъявляемым к мониторингу при проведении LWA, из дополнительных опций должен быть контроль за концентрацией Кс в НДС.

1.8 Современные методики проведения анестезии ксеноном

Методика МА не нашла применение в анестезиологии по причине невозможности добиться полной герметизации контура, что приводило к большой утечке Кс, анестезия по расходу анестетика становилась экономически затратной, но она позволила изучить свойства Кс [28, 47, 60, 67, 120]. Разработанная методика масочной моноанестезии не нашла применения в анестезиологии, но успешно используется сегодня в терапии и имеет перспективы применения у детей [40, 41, 43]. Отечественными исследователями был разработан модифицированный метод проведения МА [10, 67]. Методика МА заключалась в следующем, после премедикации атропином и бензодиазепином, проводилась денитрогенизация 100% O₂ по полуоткрытому контуру, а затем насыщение ксенон-кислородной смесью (1 : 4) при потоке O₂ 4 мл/кг, по достижению хирургической стадии устанавливалась ларингеальная маска, концентрация Кс :

О₂ поддерживалась 70% : 30% на протяжении анестезии [10, 60, 67]. В варианте моноанестезии Кс проводятся небольшие операции (грыжесечение, венэктомия) [56, 67]. Оптимальным вариантом применения Кс для анестезии является ЭТА [10, 68, 81, 142, 235, 236]. Индукция на протяжении многих лет проводилась барбитуратами (гексенал, тиопентал), но с появлением на фармацевтическом рынке в 1986 году гипнотика ультракороткого действия пропофола – предпочтение отдается ему ввиду его фармакокинетических свойств [7, 10, 68, 185, 194, 196, 197, 209]. Неотъемлемым компонентом анестезии Кс является денитрогенизация, которая проводится в течение 5 – 6 минут по полуоткрытому контуру потоком 8 – 9 л/мин [10, 42, 47, 68, 244]. Для денитрогенизации используется только чистый кислород, объемом не менее 60 л для взрослого человека [10, 42, 47]. Существуют два метода насыщения Кс. На НДА разработанных для работы Кс используется метод «медленного насыщения» путем соблюдения соотношения НДС Кс : О₂ = 4 : 1, что приводит к замедлению индукции и увеличению расхода анестетика [10, 68]. Метод «быстрого насыщения» проводится потоком 1,3 – 1,5 ЖЕЛ в течение 1,5 – 2 минут под контролем FiO₂ и по достижении хирургической стадии и достижении целевой концентрации газов Кс : О₂ = 70:30%) устанавливается минимальный поток кислорода с учетом потребности и Кс 50-100 мл/мин [10, 68]. Через 1,5 – 2 часа анестезии Кс происходит накопление азота в НДС до 12 - 16%, что приводит к снижению концентрации Кс и снижению глубины анестезии, что потребует повторной денитрогенизации, повторного насыщения Кс до необходимой концентрации [10, 66, 68, 69, 244]. Экстубируется больной через 2- 5 минут после отключения Кс, когда основная часть анестетика уже выделилась из организма, оставшиеся 5% выделяются в течение 3-4 часов [159, 161]. Пробуждение после анестезии Кс быстрое и спокойное, не сопровождается ажитацией, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [10, 89, 93, 227]. В отличие от других ингаляционных анестетиков, продолжительность анестезии Кс не влияет быстроту восстановления сознания [227].

РЕЗЮМЕ

Завершая литературный обзор, можно констатировать, медицинский Кс используется в качестве анестетика во взрослой анестезиологии с 1999 года, а также первые исследования по применению его у детей в возрасте от 1 года до 18 лет свидетельствуют, что он является экологически чистым и безопасным природным газом, у него отсутствует токсичность, тератогенность, ему свойственны кардио- и нейропротективные свойства, отсутствует депрессия гемодинамики, отмечается хорошая управляемость анестезии, аналгетические свойства, предсказуемость в восстановлении мышечного блока и сознания, все это выгодно отличает его от известных ингаляционных анестетиков. Все перечисленные свойства ксенона приближают его к «идеальному анестетику», что несомненно представляет интерес в детской анестезиологии и послужило основанием к проведению настоящего исследования. Несмотря на большинство положительных отзывов об анестезии ксеноном, сдерживающими факторами широкого его использования продолжают оставаться: высокая стоимость, необходимость дорогой аппаратуры способной работать с ксеноном по закрытому контуру, отсутствие конкурентных отечественных НДА с зарубежными, недостаточная оснащенность операционных современных мониторингом (ЖВФ и газовым), отсутствие опыта и исследований применения в качестве анестетика у детей. Предстоит разработать методики анестезий с использованием ксенона у детей в различных возрастных группах, изучить его седативные и аналгетические свойства, токсичность, антистрессорную активность, влияние на метаболизм, а также разработать показания и противопоказания к проведению анестезии ксеноном.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Данная работа проводилась в период с 2010 по 2014 год в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы (директор – д.м.н., профессор Л.М. Рошаль), в отделении реанимации и интенсивной терапии (руководитель отделением – д.м.н., профессор В.Г. Амчеславский).

В исследование вошли 209 детей, поступивших в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии с различной хирургической патологией. У всех детей была проведена анестезия с использованием медицинского Кс. Критерии включения в исследование и критерии исключения представлены в таблице 1.

Согласно таблице 1, в исследование вошли дети для проведения плановых, отсроченных и экстренных оперативных вмешательств в возрасте от 1 года до 18 лет, с оценкой физического состояния по ASA I-III и степенью операционно-анестезиологического риска (МНОАР) II- IV. В исследование не вошли дети от периода новорожденности до 1 года, поскольку в Москве существуют центры по оказанию хирургической помощи больным раннего возраста, куда не входит клиника НИИ НДХиТ. Критериями исключения были также больные, с врожденными и приобретенными пороками сердца и крупных сосудов (ВПС и С), дети, требующие при оперативном вмешательстве использования гипероксических смесей ($FiO_2 > 0,3$) и амбулаторные пациенты. Причиной исключения из исследования детей, с ВПС и С являлось, возможная необходимость использования у них гипероксических смесей, что невыполнимо при проведении ксеноновой анестезии. При анестезии Кс, существует закономерность – увеличение процента O_2 в инспираторной фракции приводит к прямо-пропорциональному снижению процента Кс.

Критерии включения и исключения в исследовании

Критерии включения	Критерии исключения
• Дети с различной плановой, отсроченной и экстренной хирургической патологией в возрасте от 1 года до 18 лет. • Физическое состояние оцениваемое по ASA I - III. • Степень ОАР II - IV.	• Дети в возрасте от рождения до 1 года. • Дети с врожденными и приобретенными пороками сердца. • Операции требующие применения гипероксических смесей ($FiO_2 > 0,3$). • Дети с внутричерепной гипертензией. • Больные с пневмотораксом, внутрилегочными кистами, кишечной непроходимостью, пансинуситами и средним отитом. • Амбулаторные пациенты. • Физическое состояние, оцениваемое по ASA IV – V. • Степень ОАР (MHOAP) I и V.

Снижение МАК Кс до критического уровня может привести к пробуждению ребенка. Причиной исключения из исследования амбулаторных пациентов являлось, невозможность проведения клинического и амбулаторного мониторинга, не только до-, но и после проведения анестезии. В данное исследование не вошли дети, у которых была исходная внутричерепная гипертензия, причиной исключения их из исследования явилось, отсутствие убедительных данных о влиянии Кс на внутричерепное давление у взрослых пациентов. Проведенные исследования по влиянию Кс у нейрохирургических больных на ВЧД в большинстве своём противоречивы и немногочисленны. Из исследования были исключены дети, физический статус которых оценивался по ASA IV – V и степень ОАР I и V. Поскольку дети с оценкой по ASA IV – V и

степень ОАР V представляют тяжелый контингент и были исключены из соображений безопасности, а у детей с I степенью ОАР используются местные и регионарные способы анестезии.

Для оценки физического состояния больных в данной работе использовалась шкала ASA – American Society of Anesthesiology Classification (1963 г.). Данная шкала позволяет охарактеризовать хирургическую популяцию пациентов во всех возрастных группах, оценить их физическое состояние с учетом сопутствующей патологии. Шкала широко используется анестезиологами во всем мире. Распределение больных, участвовавших в исследовании с учетом их физического состояния, оцениваемого по шкале ASA представлено в таблице 2.

Таблица 2.

Оценка физического состояния больных по шкале ASA (n = 209)

Класс по ASA	Характеристика класса	Количество пациентов
КЛАСС I	нормальные здоровые пациенты	86 (41,1%)
КЛАСС II	пациенты с умеренно выраженной системной патологией	75(35,9%)
КЛАСС III	пациенты с выраженной системной патологией, с ограничением активности, но без потери трудоспособности	48(23,0%)

Примечание: пациенты с риском по ASA IV – V не вошли в исследование, поскольку соответствовали критериям исключения.

Как видно из таблицы 2, почти 1/3 больных, принимавших участие в исследовании, были отнесены к I классу ASA – 86 (41,1%), они были здоровы, не имели органических и физических расстройств, поступали в клинику для плановых оперативных вмешательств: грыжесечение, перевязки яичковых вен, разобщение водянки яичка и т.д. Меньшую группу составили больные с ASA II – 75 (35,9%), в неё вошли дети, у которых анестезия проводилась как по

экстренным (аппендэктомия, перитонит, инвагинация кишечника и т.д.), так и плановым (краниопластика, пластика мягких тканей и т.д.) и отсроченным показаниям (краниопластика, реконструктивно-пластические операции и т.д.). У всех детей II класса присутствовала сопутствующая патология, но без проявления какой-либо системной недостаточности. Наименьшее количество детей было отнесено к ASA III – 48 (24,3%), это наиболее тяжелые дети, у которых, помимо основного заболевания, присутствовала сопутствующая патология с системными нарушениями. В данный класс преимущественно вошли дети с последствиями ЧМТ, сочетанной травмы, травмой органов грудной и брюшной полости. Анестезия у них, по сравнению с предыдущими классами, имела наибольший риск, при её проведении во внимание принималась присутствующая системная недостаточность (ДН, ССН, неврологическая, кишечная и т.д.).

Шкала ASA учитывает только физическое состояние пациента перед операцией, она не учитывает экстренность, объем и травматичность операции, используемый вид анестезии. Эти недостатки были восполнены разработанной классификацией операционно-анестезиологического риска (ОАР), Московским научным обществом анестезиологов и реаниматологов (МНОАР) в 1989 году. Данная шкала использовалась для оценки ОАР у больных, вошедших в исследование по трем критериям (общее состояние больного, оценка объема и характера операции, оценка характера анестезии). Распределение детей по степени ОАР в данном исследовании представлено в таблице 3.

Как видим из представленной таблицы 3, в исследование не вошли дети с I и V степенью ОАР. Наибольшую группу составили дети со II степенью ОАР – 77 (36,8%) детей. Это были пациенты в удовлетворительном состоянии, поступившие в клинику для выполнения плановых оперативных вмешательств, с средней травматичностью, продолжительностью до 1 часа. У них использовались все известные виды анестезий (МА, ЛМА и ЭТА). В данной группе анестезия Кс проводилась как на самостоятельном, так и управляемом дыхании при следующих оперативных вмешательствах: грыжесечение (открытым способом), герниография

(лапароскопически), операция Иванисевича, лапароскопическая перевязка яичковых вен и т.д.

Таблица 3.

Распределение больных по степени операционно-анестезиологического риска (n = 209) (классификация МНОАР 1989 г.)

Степень ОАР	Сумма баллов	Количество пациентов
I степень (незначительная)	1,5 балла	-
II степень (умеренная)	2 – 3 балла	77 (36,8%)
III степень (значительная)	3,5 – 5 баллов	75 (35,9%)
IV степень (высокая)	5,5-8 баллов	57 (27,3%)
V степень (крайне высокая)	8,5-11 баллов	-

С III степенью ОАР прооперировано - 75 (35,9%) детей, состояние их расценивалось как средней степени тяжести, операции были с различной хирургической патологией, но по сравнению со II степенью они были более сложные и длительные (более 1 часа). Анестезия Кс у них проводилась только ЭТА (Кс + фентанил + миоплегия) не только в плановом, но и экстренном, и отсроченном порядке. У детей с III степенью ОАР были проведены следующие оперативные вмешательства: диагностические лапароскопии, лапароскопические оперативные вмешательства по поводу аппендицита, перитонита, инвагинации кишечника, декомпрессивные трепанации черепа по поводу удаления внутричерепных гематом и т.д. Всем без исключения с III степенью ОАР проводилась инфузионная терапия на дооперационном, интраоперационном и в послеоперационном периоде, но без использования препаратов крови и кровезаменителей.

У больных с IV степенью ОАР проведено - 57 (27,3%) анестезий с использованием Кс. Общее состояние детей расценивалось как средней тяжести и

тяжелое, операции по длительности были самые продолжительные и превышали 1,5 - 2 часа, наиболее травматичные, сопровождались кровопотерей, требовали помимо инфузионной терапии, переливания кровезаменителей для восполнения ОЦК, а иногда и препаратов крови (плазма, эритромаасса). У всех детей данной группы проводилась эндотрахеальная комбинированная анестезия (Кс + фентанил + миоплегия), иногда с применением регионарных методов обезболивания (эпидуральная, спинальная). Анестезии у больных с IV степенью ОАР выполнялись при следующих оперативных вмешательствах: удаление абдоминальных и торакальных кистозных новообразований, стабилизация позвоночника после спинальной травмы, реконструктивно-пластические операции по закрытию посттравматических мягкотканых и костных дефектов и т.д.

Инфузионная терапия при поддержании анестезии включала кристаллоиды (физиологический раствор, раствор Рингера, стерофундин ISO), расчет жидкости зависел от массы ребенка, травматичности и длительности оперативного вмешательства:

$$\text{Объем жидкости (мл/час)} = 2,5 \times M (\text{кг}) + 10,0$$

Объем инфузионной терапии увеличивается:

- + 2 мл/кг/час – при малом хирургическом вмешательстве;
- + 4 мл/кг/час – при лапаротомии, торакотомии;
- + 6 мл/кг/час - при длительных и травматичных вмешательствах.

Необходимость инфузионной терапии была продиктована тем, что при проведении КА Кс в случае травматичности операции, кровопотери, гипотензии, без коррекции инфузионной терапией стабилизировать гемодинамику не удавалось. Для коррекции гиповолемии и стабилизации гемодинамики в исследовании у детей использовался: от 1 до 3 года Волювен 6% в дозе до 12 мл/кг/час; от 3 до 10 лет НАЕС 6% до 15 мл/кг/час; у детей старше 10 лет до 20 мл/кг/час. Показанием к проведению трансфузии препаратов крови (СЗП, эритромаасса) вовремя КА Кс служил приказ МЗ РФ № 29362 "Об утверждении

правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" МЗ РФ от 12.08.2013 г.

Учитывая большой опыт проведения анестезии Кс у взрослых, первые анестезии у детей проводились с опытными анестезиологами, имеющими многолетний опыт работы с Кс у взрослых пациентов. В исследовании активную помощь оказывал Николаев Л.Л - ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, РМАПО, г. Москвы (зав. кафедрой: д.м.н., проф. Молчанов И. В.).

После освоения методик анестезий с использованием Кс у плановых больных, анестезии стали проводить у пациентов, поступивших в клинику для проведения отсроченных и экстренных оперативных вмешательств.

Для выявления особенностей анестезии Кс в зависимости от возраста, дети были распределены на возрастные группы. Для этого мы воспользовались классификацией возрастных периодов человека в педиатрии Н.П Гундобина, которая приводится в модифицированной форме в пропедевтике детских болезней (А.В. Мазуров, И.М.Воронцов – 1999 г. СПб). Распределение больных на возрастные группы, с учетом данной классификации, представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение детей в группах по полу, возрасту, весу и росту (n=209)

Возрастные группы	Распределение детей по возрасту				
	Кол-во	Пол М : Д	Возраст (лет)	Вес (кг)	Рост (см)
1 группа (с 1 г до 3 лет)	24 (11,5%)	18 : 6 (75,0% : 25,0%)	2,6±0,8	15,0±3,3	97,5±13,7
2 группа (с 3 до 7 лет)	29 (13,9%)	18 : 11 (62,1% : 37,9%)	5,2±0,8	20,7±4,4	117,0±9,5
3 группа (с 7 до 12 лет)	59 (28,2%)	37 : 22 (62,7% : 37,3%)	8,9±1,6	32,0±9,3	137,6±10,3
4 группа (с 12 до 18 лет)	97 (46,4%)	71 : 26 (73,2% : 26,8%)	14,3±1,7	55,5±13,9	164,8±11,5
Итого	209 (100%)	144 : 65 (69% : 31%)	10,2±4,6	39,4±19,3	142,9±26,0

Согласно таблице 4, самой малочисленной оказалась 1 группа – 24(11,5%) ребенка, средний возраст которых составил $2,6 \pm 0,8$ лет (средняя масса $15,3 \pm 3,3$ кг; рост $97,5 \pm 13,7$ см). Вторую группу составили 29(13,9%) детей дошкольного возраста, средний возраст $5,2 \pm 0,8$ лет (средняя масса $20,7 \pm 4,4$ кг; рост $117,0 \pm 9,5$ см). Почти 1/3 исследуемых, составили дети 3 группы – 59(28,2%), это дети раннего школьного возраста, средний возраст которых составил $8,9 \pm 1,6$ лет (средняя масса $32,0 \pm 9,3$ кг; рост $137,6 \pm 10,3$ см). Наибольшей по численности оказалась 4 группа - 97(46,4%) детей, это дети подросткового и раннего юношеского возраста, со средним возрастом $14,3 \pm 1,7$ лет (средняя масса $55,5 \pm 13,9$ кг; рост $164,8 \pm 11,5$ см).

Распределение детей, вошедших в исследование по полу наиболее иллюстративно представлено на рисунке 1.

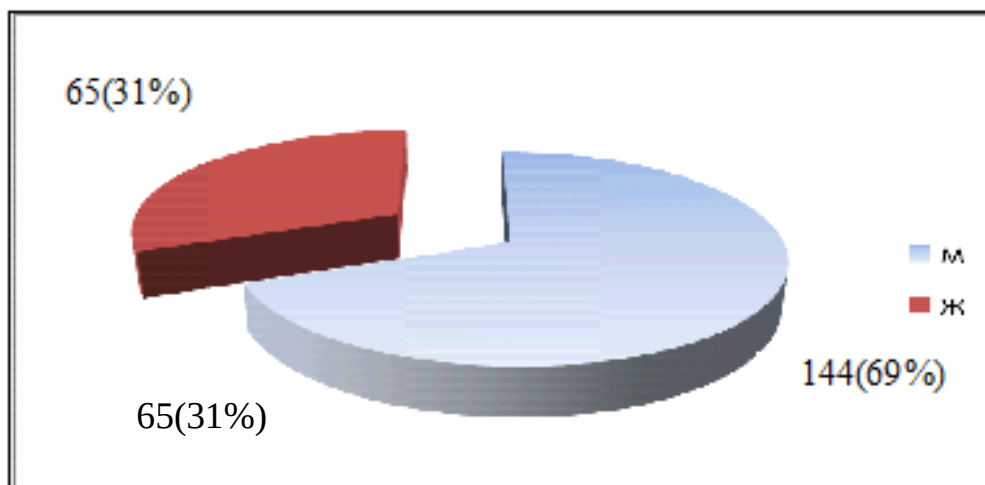


Рис. 1. Распределение детей по полу.

Из 209 детей (рисунок 1), мальчики составили почти 2/3 исследуемых – 144 (69%), девочек было значительно меньше – 65 (31%). Средний возраст детей, вошедших в исследование составил $10,2 \pm 4,6$ лет. Более детальное распределение детей по половому признаку в группах, на рисунке 2.

На представленном графике (рисунок 2) видно, что во всех возрастных группах доминируют мальчики.

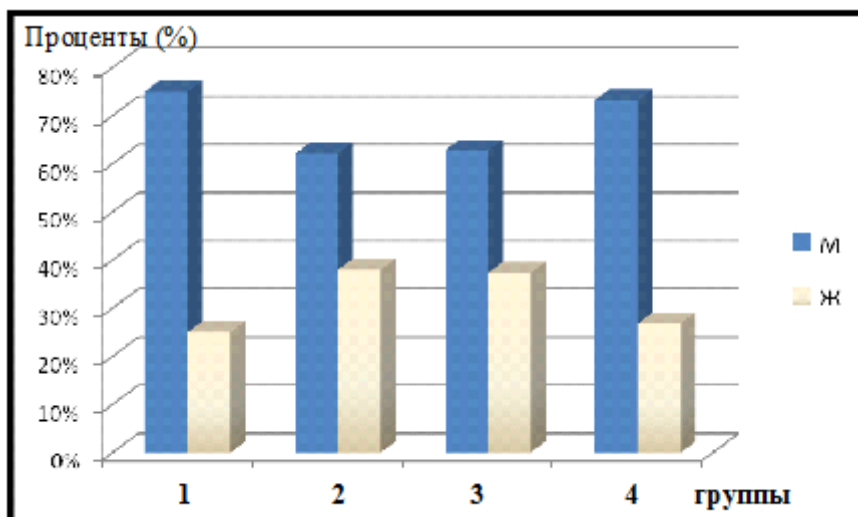


Рис.2. Распределение детей по полу в группах.

Если в 1 и 4 группе, мальчики составляют почти 2/3 исследуемых (75,0% и 73,2% соответственно), то во 2 и 3 группе их соотношение было меньше (62,1% и 62,7% соответственно).

Распределение детей, вошедших в исследования с учетом возраста представлено на гистограмме (рисунок 3).

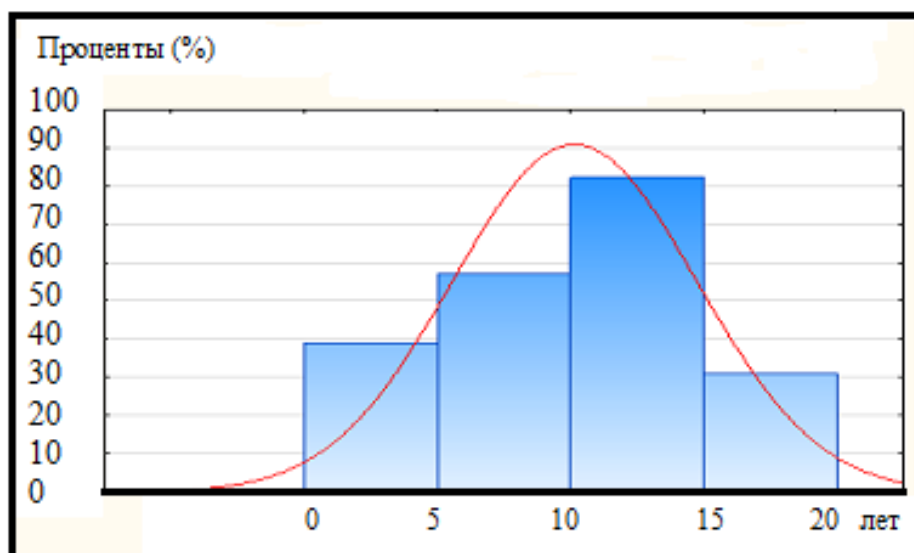


Рис.3. Распределение детей в исследовании с учетом возраста.

На гистограмме (рисунок 3) видим, что наибольшее количество анестезий с использованием Кс было проведено у детей в возрасте от 10 до 15 лет, на 1/3 меньше анестезий было в возрасте от 5 до 10 лет. Пик синусоиды приходится на возраст от 10 до 15 лет, это обусловлено тем, что методики проведения

ксеноновых анестезий начинались и отрабатывались в этом возрасте и только затем проводились в других возрастах.

У детей до 5 лет проведено анестезий в два раза меньше по сравнению с детьми от 10 до 15 лет. Наименьшее количество анестезий было проведено у детей старше 15 лет, поскольку данный возраст детей соответствует взрослым пациентам, где методики анестезии Кс были уже отработаны.

Средняя продолжительность анестезий с использованием Кс составила $1,6 \pm 1,9$ часа. Сравнительный анализ длительности анестезий в возрастных группах представлен на рисунке 4.

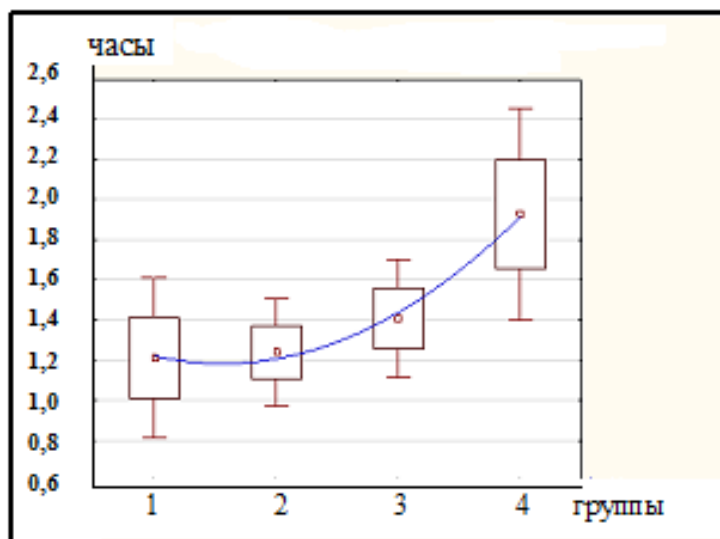


Рис.4. Длительность анестезий ксеноном в исследуемых группах.

На коробочном графике рисунка 4 видим, что наиболее продолжительными анестезии были в 4 и 3 группе ($1,9 \pm 2,7$ ч и $1,4 \pm 1,1$ ч, соответственно). Меньше по продолжительности, но без статистически значимой разницы были анестезии в 1 и 2 группе ($1,2 \pm 1,0$ ч и $1,2 \pm 0,7$ ч, соответственно).

В исследование использовались все известные в детской анестезиологии виды анестезий, при которых используются ингаляционные анестетики. Распределение видов анестезий в исследуемых группах представлено в таблице 5.

Согласно приведенным в таблице 5 данным, видим, что наибольшее количество анестезий Кс проведено эндотрахеальных – 175 (83,7%).

Таблица 5

Распределение видов анестезий в исследуемых группах (n=209)

Вид ксеноновой анестезии	Кол-во анестезий	Возрастные группы			
		1	2	3	4
Эндотрахеальная	175(83,7%)	17 (8,1%)	24 (11,5%)	46 (22,0%)	88 (42,1%)
Ларингомасочная	26(12,4%)	3 (1,4%)	3 (1,4%)	11 (5,3%)	9 (4,3%)
Масочная	8(3,8%)	4 (1,9%)	2 (0,96%)	2 (0,96%)	0 -
Итого	209(100%)	24 (11,5%)	29 (13,9%)	59 (28,2%)	97 (46,4%)

Как показало исследование ЭТА обеспечивает наилучшие условия проведения анестезии. В сравнении с другими видами анестезий, она обеспечивает наилучшую герметизацию дыхательного контура, позволяет поддерживать заданную концентрацию Кс в НДС на протяжении анестезии и обеспечить наименьший расход газа. Она успешно была проведена у детей во всех возрастных группах: 1 группа - 17 (8,1%); 2 группа – 24 (11,5%); 3 группа – 46 (22,0%) и 4 группа – 99 (42,1%) анестезий. С использованием ЛМА проведено – 26(12,4%), что на 85% меньше, чем ЭТА: в 1 группе проведено - 3 (1,4%) анестезии, во 2 группе - 3 (1,4%), в 3 группе – 11(5,3%), в 4 группе – 9(4,3%). ЛМА с использованием Кс возможна в педиатрической анестезиологии, но она не обеспечивает необходимую герметичность дыхательного контура, что приводит к повышенному расходу Кс и её удорожанию.

Наименьшее количество анестезий Кс проведено с помощью лицевой маски (МА) – 8(4,1%) анестезий. МА самая сложная в проведении и поддержании герметичности дыхательного контура, и соответственно концентрации Кс в НДС, что приводит к недостаточной глубине анестезии и большому расходу анестетика.

Большой расход Кс в ходе ЛМА и МА делает их необоснованно дорогими, что ограничило их проведение в исследовании.

Таким образом, из 209 анестезий, представленных в исследовании, наибольшее количество составили ЭТА - 175(83,7%), которые оказались наиболее эффективными, безопасными и экономически более выгодными.

Анестезии с использованием Кс проводилась при различных видах оперативных вмешательств (таблица 6).

Таблица 6

Виды оперативных вмешательств (n = 209)

Оперативные вмешательства	Кол-во операций	Возрастные группы			
		1	2	3	4
Абдоминальные	139(66,5%)	20(9,6%)	21(10,1%)	40(19,1%)	58(27,7%)
Нейрохирургические	32(15,3%)	2(1,0%)	2(1,0%)	9(4,2%)	19(9,1%)
Реконструктивно-пластические	26(12,4%)	2(1,0%)	4(2,0%)	8(3,8%)	12(5,6%)
Травматологические	10 (4,8%)	0	2(1,0%)	2(1,0%)	6(2,8%)
Торакальные	2 (1,0%)	0	0	0	2(1,0%)
Итого	209(100%)	24(11,5%)	29(13,9%)	59(28,2%)	97(46,4%)

Из таблицы 6 видно, что наибольшее количество анестезий с использованием Кс выполнено при абдоминальных операциях - 139 (66,5%). По сравнению с абдоминальными, в 4 раза меньше было выполнено нейрохирургических – 32 (15,3%), в 5 раз меньше реконструктивно-пластических – 26 (12,4%). Меньше всего в исследовании выполнено травматологических - 10 (4,8%) и торакальных операций - 2 (1,0%).

Из абдоминальных операций, в 1 группе с использованием Кс прооперировано 20 (9,6%) детей, а во 2 группе 21 (10,1%) ребенок, по патологии дети не отличались (грыжесечение, разобщение водянки яичка, дезинвагинация кишечника и т.д.). В 3 группе с абдоминальной патологией прооперировано 40

(19,1%) детей, дополнительно к вышеперечисленной патологии были операции по поводу аппендицита и перитонита аппендикулярной этиологии. Наибольшее количество детей с абдоминальной патологией прооперировано в 4 группе – 58(27,7%): грыжесечение, перевязка яичковых вен (варикоцеле), разобщение водянки яичка, удаление кисты яичника (у девочек), аппендэктомии, разобщение спаек брюшной полости, диагностические лапароскопии и т.д. Из общего количества абдоминальных хирургических вмешательств - 90 (64,7%) были выполнены лапароскопически.

Нейрохирургические вмешательства с использованием анестезии Кс выполнены у 32 (15,3%) детей, это были продолжительные от 3 до 6 часов оперативные вмешательства. С учетом критериев исключения в исследование не вошли дети с ВЧГ. При наличии у детей ВЧГ анестезия проводилась другими анестетиками. Операции выполнялись по поводу: посттравматической реконструкции костей черепа с МОС – 6 (3,0%), наложения вентрикуло-перитонеального шунтирования (ВПШ) – 4 (2,0%), посттравматической стабилизации позвоночника с МОС – 4 (2,0%), имплантации электродов в базальные отделы мозга у детей с эпилепсией – 3 (1,4%), а также удаления аневризм, кист, новообразований головного и спинного мозга – 7 (3,3%). Оперативные вмешательства и патология зависели от возраста детей. В 1 группе 1 (0,5%) ребенок был прооперирован по поводу врожденной дермоидной кисты поясничной области позвоночника и 1 (0,5%) больной с эпидуральной гематомой. Во 2 группе выполнено 2 (1,0%) операции по поводу плановой замены ВПШ. В 3 группе с нейрохирургической патологией прооперировано 9 (4,3%) детей: у 5 (2,4%) выполнена краниопластика, у 2 (1,0%) – ВПШ и у 2 (1,0%) детей установка электродов в базальные отделы мозга для снятия ЭЭГ (при эпилепсии). Наибольшее количество нейрохирургических операций – 19 (9,1%) выполнено в 4 группе: у 10 (4,8%) – посттравматическая краниопластика, у 2 (1,0%) – ВПШ (посттравматическая гидроцефалия), у 2 (1,0%) – посттравматическая реконструкция костей свода черепа, в раздел прочих вошли по одной операции (невролиз нерва, удаление эпидуральной гематомы, удаление кисты головного

мозга и т.д.). Из общего количества детей прооперированных с нейрохирургической патологией, у 8 (1,0%) были выполнены по экстренным показаниям: репозиция костей свода черепа (после вдавленного перелома) - 6 (3,0%) детей; посттравматическая стабилизации позвоночника с МОС - 2 (1,0%) больных.

Анестезий с использованием Кс при реконструктивно-пластических операциях проведено – 26 (12,4%). Это наиболее длительные, травматичные операции, с кровопотерей до 25% ОЦК, они были направлены на закрытие посттравматических и мягкотканых дефектов. В 1 группе было выполнено всего 2 (1,0%) операции: 1 (0,5%) – пластика раны предплечья местными тканями и 1 (0,5%) – иссечение лигатурного свища грудины. Во 2 группе выполнено 4 (2,0%) реконструктивно-пластических операции: 3 (1,4%) – кожная пластика расщепленным лоскутом ран конечностей, 1 (0,5%) – пластика инфицированной раны местными тканями. В 3 группе прооперировано 8 (3,8%) детей, из которых у 6 (2,8%) выполнена кожная пластика местными тканями, а у 2 (1,0%) больных пластика сухожилий. Наибольшее количество реконструктивно-пластических операций – 12 (5,6%) выполнено у детей в 4 группе: 9 (4,3%) – закрытие посттравматических мягкотканых дефектов местными тканями, 3 (1,4%) – закрытие пролежнего процесса в области крестца у детей с посттравматической болезнью в вегетативном состоянии.

У больных со скелетной травмой было проведено небольшое количество ксеноновых анестезий – 10 (4,8%), в основном это были дети с переломами трубчатых костей (бедро, голени), при проведении анестезии у них не применялись регионарные методы анестезии.

С торакальной патологией было прооперировано 2 (1,0%) детей из 4 группы с диагнозом – киста средостения. В обоих случаях у детей до операции не было ДН, анестезия Кс комбинировалась с эпидуральной блокадой на грудном уровне.

Таким образом, учитывая специфику работы НИИ НДХиТ, в исследовании были включены больные всех профильных отделений клиники (чистой хирургии, гнойной хирургии, нейрохирургии и травматологии).

Оперативные вмешательства выполнялись на различных сроках. По срокам выполнения операции и соответственно ксеноновые анестезии в данном исследовании подразделялись на экстренные, отсроченные и плановые. Плановые анестезии и операции выполнялись после достаточно полного обследования и соответствующей подготовки больного. Экстренные операции и анестезии проводились немедленно в течение 2 часов с момента установления показаний (кровотечение, шокогенность травмы, аппендицит, инвагинация и т.д.).

Отсроченные операции и анестезии откладывались на небольшой срок от 2 до 72 часов для уточнения диагноза и подготовки больного к операции. Распределение больных с учетом сроков проведения операции представлено в таблице 7.

Как видим из представленной таблицы 7, из общего количества детей, вошедших в исследование более половины, были дети с плановой хирургической патологией - 114(54,6%), треть детей с экстренной - 60(28,7%) и наименьшее количество детей прооперировано в отсроченном порядке - 35(16,8%).

Таблица 7

Сроки проведения оперативных вмешательств

Оперативные вмешательства	Кол-во операций	Возрастные группы			
		1	2	3	4
Плановые	114(54,6%)	20(9,6%)	19(9,1%)	25(12,0%)	50(23,9%)
Экстренные	60(28,7%)	4(1,9%)	3(1,5%)	26(12,4%)	27(12,9%)
Отсроченные	35(16,8%)	-	7(3,4%)	8(3,8%)	20(9,6%)
Итого	209(100%)	24(11,5%)	29(13,9%)	59(28,2%)	97(46,4%)

Плановые оперативные вмешательства в основном были непродолжительные до 1 часа (грыжи различной локализации, водянки яичка, варикоцеле т.д.) из которых до 64,7% выполнялось лапароскопически.

Если в 1 и 2 группе это были преимущественно грыжи как у мальчиков, так и у девочек, то в 3 и 4 группе мальчиков оперировали по поводу варикоцеле. В плановом порядке во всех группах оперировали детей так же с нейрохирургической патологией, преимущественно это были краниопластики и вентрикуло-перитонеальное шунтирование во всех возрастных группах. Реконструктивно-пластические операции во всех возрастных группах, выполнялись чаще всего в плановом порядке, так как дети требовали длительной подготовки раневого процесса к пластическому закрытию дефекта. Две торакальные операции, также были выполнены в плановом порядке.

Экстренные анестезии с использованием Кс составили почти треть от всех вошедших в исследование – 60(28,7%) анестезий. В экстренном порядке у детей 1 группы было проведено 4(1,0%) анестезии по поводу: ущемленной грыжи – 2(1,0%), инвагинации кишечника – 1(0,5%), удаление эпидуральной гематомы – 1(0,5%). Во 2 группе по экстренным показаниям были проведены 3(1,5%) анестезии по поводу аппендэктомии. Равное количество анестезий Кс было проведено по экстренным показаниям в 3 группе – 26(12,4%) и 4 группе – 27(12,9%). Две трети детей, экстренно прооперированных в 3 и 4 группе были с острым аппендицитом, все они выполнялись лапароскопическим способом. В экстренном порядке, также оперировались дети со спаечной кишечной непроходимостью – 6(3,0%), кистой яичника – 3(1,5%), с вдавленным переломом костей черепа - 2(1,0%).

По сравнению с плановыми и экстренными больными в отсроченном порядке с использованием анестезии Кс прооперировано наименьшее количество больных – 35(16,8%). Во всех возрастных группах это были дети с раневым процессом на этапах подготовки раневого процесса к пластическому закрытию тканевого дефекта – 24(11,5%). С травматологической патологией в отсроченном порядке прооперировано – 11(5,3%) детей, в основном это были отсроченные репозиции костей скелета с МОС и артроскопии.

Таким образом, анестезии с использованием Кс проводились при плановых, экстренных и отсроченных оперативных вмешательствах. Наибольшую группу

составили больные, оперированные в плановом порядке, поскольку они были обследованные и соответствовали критериям включения в исследование, в отличие от больных, идущих на операцию по экстренным или отсроченным показаниям.

2.2 Использование медицинского оборудования при проведении анестезии ксеноном

Одной из главных причин низкого темпа внедрения ксеноновых анестезии в практическое здравоохранение является отсутствие или несовершенство адаптированной к ксенону наркозной техники в России. Хотя Россия на сегодняшний день единственная страна в мире, где Кс официально разрешен для клинического применения, как у взрослых, так и у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. В современных газоанализаторах, используемых в операционных не предусмотрено определение Кс в НДС, что является так же препятствием для широкого внедрения анестетика. Появление современных и дорогих импортных НДА приспособленных для проведения анестезии Кс, не всегда отвечают требованиям «надежности и безопасности» анестезии. В данном исследовании использовались два НДА: FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция) - НДА адаптированный для работы Кс и SIESTA I Whispa (DAMECA-Дания). Поскольку аппарат SIESTA I Whispa, не приспособлен для работы Кс, он был совмещен с наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н»-Россия). Обе наркозные аппаратные системы способны работать на низких потоках (менее 0,5 л/мин) и предназначены для проведения анестезий, как у детей, так и у взрослых. Мониторинг ЖВФ проводился следящей системой MP 60 (Philips).

Таким образом, при проведении анестезии Кс можно использовать специальные наркозные аппараты разработанные для работы с инертным газом, а можно использовать штатные наркозные аппараты способные работать по закрытому контуру на низких газотоках (low flow anesthesia – LFA), но их

необходимо совмещать с ксеноновой наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н»-Россия).

2.2.1 Наркозно-дыхательный аппарат для анестезии ксеноном FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция)

Данный НДА в инструкции по применению представлен как анестезиологическая станция (АС), что является обоснованным, так как по своим возможностям и характеристикам он превосходит аналогии (рисунок 5). АС имеет встроенный электронный смеситель газов с активной поддержкой испарителя, встроенный газовый анализатор для мониторинга In/EtO_2 , CO_2 , N_2O , концентрации ингаляционных анестетиков и средней концентрации Kc в дыхательном контуре. Как видим на рисунке 5, информационный монитор достаточно информативно представляет цифровые и графические тренды расхода газа, анестетиков, капнографии, параметров вентиляции по ходу всей анестезии.



Рис. 5. Анестезиологическая станция FELIX DUAL (ТАЕМА - Франция)

АС FELIX DUAL предназначена для подачи ингаляционных анестетиков (ИА) в дыхательный контур со смесью свежих газов в четырех вариантах:

- Кислород + воздух + ингаляционный анестетик (галогеносодержащий);

- Кислород + закись азота + ингаляционный анестетик (галогеносодержащий);

- Кислород + Ксенон;

- Кислород + Ксенон + ингаляционный анестетик (галогеносодержащий).

АС работает с реверсивным или открытым контуром в следующих режимах вентиляции: ручная вентиляция (MV), спонтанная вентиляция (SP), контролируемая по объему вентиляция (CMV), контролируемая по давлению вентиляция (PCV), поддержка давлением (PS).

К особенностям АС FELIX DUAL необходимо отнести то, что она имеет три способа подачи свежего газа: 1- способ непрерывной подачи свежего газа (неприемлем для работы с Кс), так как добавочным газом может оказаться или воздух или Кс; 2- способ экономичной подачи свежего газа- задается поток свежего газа, концентрация Кс:О₂, АС автоматически поддерживает необходимый поток и концентрацию газов путем впрыска Кс и кислорода (для поддержания потока воздух не подается), расход Кс минимален; 3- способ автоматической подачи свежего газа, когда устанавливается концентрация Кс:О₂, автоматически подбираются параметры подачи свежего газа, автоматически поддерживается скорость потока и концентрация О₂ и Кс (воздух исключен как добавочный газ). Наиболее экономичным режимом по расходу Кс, является «экономичный» способ подачи газа. Данный наркозный аппарат является респиратором с непрерывной подачей свежего газа, что исключает подсосывание воздуха из окружающей среды и позволяет поддерживать стабильной заданную концентрацию газов в наркозно-дыхательной смеси, что важно для работы с ЛС «КсеМед®». На рисунке 6 представлена АС FELIX DUAL в работе.

Она компактная, не занимает много места в операционной, дисплей достаточно информативный, на нем представлены графические и цифровые данные по параметрам вентиляции и расходу газа.



Рис. 6. Анестезиологическая станция FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция) в работе.

Она компактная, не занимает много места в операционной, дисплей достаточно информативный, на нем представлены графические и цифровые данные по параметрам вентиляции и расходу газа.

Таким образом, анестезиологическая станция FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция) специально разработанная для работы ксеноном, отвечает всем требованиям безопасности пациента во время анестезии и рассчитана на проведение анестезии от новорожденных до взрослых.

2.2.2 Наркозно-дыхательный аппарат SIESTA I Whispa (DAMECA - Дания) адаптированный для работы ксеноном

НДА Siesta I Whispa (Dameca-Дания) предназначен для проведения анестезий у взрослых и детей (с минимальной массой тела 5 кг). Аппарат оснащен интегрированной дыхательной системой IBS, он имеет вертикальный пневмопривод - восходящий «мех в стакане». Газосмесительный блок НДА с механическими ротаметрами, откалиброванными для анестезии с

низким/минимальным потоком. Традиционная система Minoxuguard, гарантирует минимум 25% кислорода во вдыхаемой смеси. В аппарате могут быть установлены одновременно два испарителя. Аппарат в собранной комплектации представлен на рисунке 7, а дисплей с управлением аппаратом на рисунке 8.



Рис. 7. НДА SIESTA I Whispa (DAMECA - Дания).

НДА управляется с дисплея, он имеет следующие режимы ИВЛ: режим с контролем по объему - VCV, режим с контролем по давлению - PCV, режим перемежающей принудительной вентиляции легких – SIMV и режим ручной вентиляции. Мониторинг аппарата позволяет контролировать концентрацию кислорода на вдохе, проводить спирометрию, а также выводить на экран график давления в дыхательных путях и петлю объем/давление. В аппарате предусмотрен широкий диапазон параметров вентиляции, он включает ДО от 20 до 1500 мл, ЧД от 4 до 80 дых/мин; I : E = от 3:1 до 1: 9,9; ПДКВ 4 – 20 см H₂O; плато вдоха 0 – 70%; вдох: интервал 50-100 мин, доп. объем 30 - 80%. Интегрированная дыхательная система подразумевает под собой объединение в одном блоке дыхательный мех, клапаны и адсорбер CO₂, что минимизирует риск утечек из контура.



Рис. 8. Дисплей НДА SIESTA I Whispa (DAMECA - Дания).

Данная интегрированная система требует для работы только дыхательный контур (шланги) для пациента. Непосредственный впрыск дыхательной смеси в контур вдоха, позволяет мгновенно изменить концентрацию газов, а также обеспечить простоту при разборке контура и его очистке.

Таким образом, аппарат SIESTA I Whispa (DAMECA- Дания) отвечает всем требованиям НДА способного работать с низким газотоком (low flow anesthesia), что необходимо для работы с ксеноном, но его необходимо совмещать с ксеноновой наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н»-Россия).

2.2.3 Ксеноновая наркозная приставка КНП-01 (ООО «Акела-Н»-Россия)

Для проведения ксеноновой анестезии в исследовании использовалась ксеноновая наркозная приставка - КНП-01, которая присоединялась к НДА SIESTA I Whispa (DAMECA - Дания) к контуру вдоха. Данная приставка была разработана в 1999 году и способна легко совмещается с любым НДА отечественного или импортного производства способным работать по закрытому контуру на низких потоках (рисунок 9).

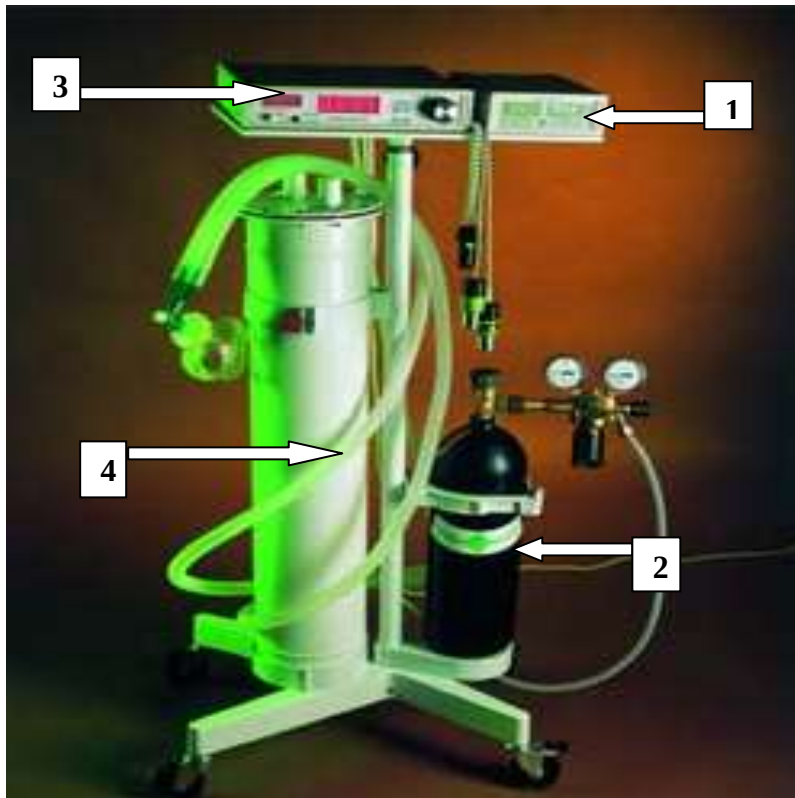


Рис. 9. Ксеноновая наркозная приставка КНП-01: 1- дозатор ксенона; 2- баллон с ксеноном; 3- газоанализатор; 4- адсорбер ксенона.

Конструкция КНП-01 позволяет легко перемещать и устанавливать компактно весь наркозный блок в помещении операционной, своевременно и просто заменять любой модуль системы.

Для контроля за составом наркозно-дыхательной смеси (НДС) при проведении анестезии Кс в комплект КНП-01 входит газоанализатор комбинированный медицинский - ГКМ-03 – Инсовт (Россия), который представлен на рисунке 10.

Газоанализатор бинарных смесей (рисунок 10 - 1) имеет два датчика, один из которых через тройник включается в контур вдоха НДА, а второй через тройник к адсорберу (для сбора, отработанного Кс).

Датчик включенный в контур вдоха НДА позволяет в реальном времени производить измерения объёмной доли O_2 и Кс в процентах. А второй, определяет проскоковую концентрацию газа на выходе из адсорбера, сигнализируя (световыми индикаторами) о степени заполнения его Кс.

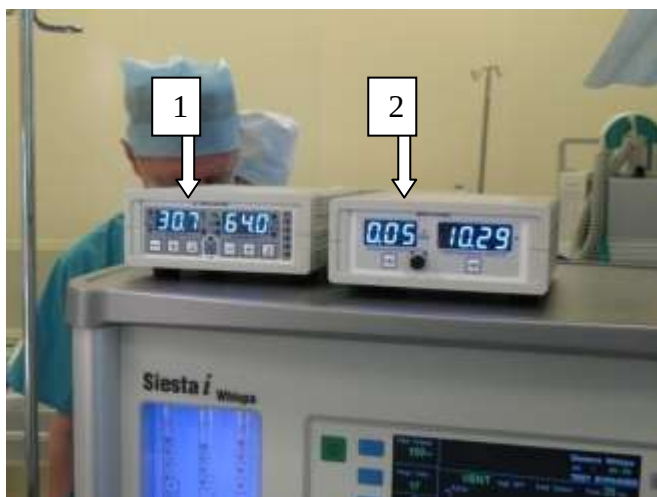


Рис. 10. Расположение газоанализатора, комбинированного медицинского (ГКМ-03) - 1 и дозатора ксенона медицинского (ДКМ-01) – 2 на наркозном аппарате.

Диапазон измерения концентраций газов составляет от 0 до 100% с погрешностью измерения ± 1 об. %. Если содержание O_2 в анализируемой смеси будет ниже установленного уровня (менее 21%), а Kc выше установленного уровня (более 70%) будет срабатывать предупредительный прерывистый звуковой сигнал. Одновременно со звуковой сигнализацией загорается индикатор желтого цвета. При восстановлении заданных концентрации звуковая и световая сигнализации выключаются.

Kc подается из баллона (рис. 9-2) через манометр и газонесущий шланг, соединяющийся с входным штуцером дозатора Kc медицинского - ДКМ-01 (рис. 10-2), который с высокой точностью измеряет величину потока газа в л/мин. Помимо дозирования Kc , ДКМ-01 производит измерение общего расхода газа за операцию. Точная дозировка Kc в единицу времени (л/мин), обеспечивает проведение адекватной анестезии, а учет общего расхода Kc за всю операцию значительно облегчает экономические расчеты стоимости процедуры.

Адсорбер медицинского ксенона (Рисунок 9 - 4). Сбор отработанного Kc производится после окончания анестезии. Контур аппарата переводится в полузакрытый, увеличивается поток кислорода, при этом патрубок для вывода отработанной наркозно-дыхательной смеси из НДА соединяется шлангом-патрубком «входа» в адсорбер, а на патрубок «выхода» из адсорбера ставится

тройник с датчиком проскока Кс газоанализатора. После заполнения адсорбера, Кс начинает выходить из патрубка «выход» где его регистрирует датчик проскока подавая сигнал на газоанализатор. В дальнейшем заполненный адсорбер отправляется на завод, где Кс отделяется от примесей и повторно заправляется в баллоны для проведения анестезий.

2.2.4 Лекарственный препарат «КсеМед®» и кислород основные газы комбинированной анестезии ксеноном

Для исследования «КсеМед®» поставлялся в стальных баллонах (ГОСТ 949-73) черного с соответствующей маркировкой, емкостью 4 литра (рисунок 11). Баллон с препаратом «КсеМед®» всегда сопровождается паспортом с указанием предприятия-изготовителя (ООО «АКЕЛА-Н»), названия препарата (КсеМед®), массы газа брутто и нетто, чистоты и процентного содержания микропримесей, регистрационного номера, серии, срока годности и даты заполнения.



Рис.11. Ксенон медицинский - «КсеМед®» поставляется в баллонах.

КсеМед® находится в баллонах в газообразном виде и под давлением. Количество газа в баллоне было указано в паспорте на препарат, а также контролируется взвешиванием. Один литр ксенона весит 5,49 грамм.

Компания ООО «АКЕЛА-Н» предоставляла препарат «КсеМед®» в количестве, необходимом для исследования. Препарат назначался только пациентам, участвующим в этом исследовании, его расход при этом строго фиксировался.

Лекарственное средство КсеМед® хранилось в безопасном месте, запирающимся на ключ, с ограниченным доступом при условиях, соответствующих маркировке. Помещение было сухим, защищенным от прямых солнечных лучей, с контролируемой температурой не выше 25°C.

Таким образом, медицинский ксенон в исследовании, представляет собой препарат зарегистрированным под торговой маркой «КсеМед®» (РУ № ЛС - 000121), является природным газом высокой степени очистки 99,9999% (ФСП 42-0523510904 от 08.04.2005 г.).

В НИИ НДХиТ обеспечение кислородом операционных осуществляется централизованно, путем преобразования жидкого кислорода в газообразный. Технология преобразования кислорода проводится газификатором криогенным холодным "EUROCYL – 1000/24" (Чехия), концентрация которого на «выходе» составляет 99,5%. Исключением из централизованного обеспечения кислородом, является «минус» первый этаж - травматологическая операционная, где кислородное обеспечение автономное, оно осуществляется медицинским кислородным концентратором "MZ - 30" («AirSep», США). Особенностью данного концентратора является то, что на «выходе» концентрация кислорода составляет $92\% \pm 3\%$, около 8-10% в смеси будет составлять «третий газ» - азот. Такой кислородной смесью невозможно будет провести эффективную денитрогенизацию, а затем оптимально насытить ребенка Кс до концентрации 65-70%, так как в смеси всегда будет содержаться невымытый азот от 8 до 10%. Наличие азота в наркозно-дыхательной смеси при необходимой концентрации O_2 не менее 30%, не позволит создать оптимальную концентрацию Кс 65-70% в контуре для обеспечения оперативного вмешательства. Максимально возможная концентрация Кс в этих условиях может быть не более 60 - 65%, так как в ходе

анестезии она ещё будет ниже по мере вымывания азота из организма и накопления его в НДС вытесняя при этом Кс.

Таким образом, для проведения анестезии Кс необходим 100% O₂ без примесей, присутствие которых не позволит поддерживать концентрацию анестетика на оптимальных концентрациях, близких к 70%.

2.3 Методы обследования больных

Все больные, вошедшие в исследование, перед проведением анестезиологического пособия осматривались анестезиологом, в беседе с родителями собирался анамнез заболевания, анамнез жизни больного, аллергоанамнез, оговаривался операционно-анестезиологический риск при проведении анестезии, предоперационная подготовка, объем необходимого обследования или дообследования, вид анестезии, её длительность, возможные осложнения как во время, так и после её проведения, доводилась информация об анестетике используемом при анестезии. По окончании беседы, родителем подписывалось информационное согласие «о проведении анестезиологического пособия ксеноном при данной операции».

2.3.1 Методы клинической оценки анестезии ксеноном на этапах исследования

Согласно протоколу исследования, помимо данных мониторинга при моноанестезии Кс проводилась клиническая оценка ксеноновой анестезии по следующим параметрам: величина зрачков (широкие, узкие); положение глазных яблок (плавающие движения, нистагм, центрированы); двигательная реакция на прикосновение (да, нет); двигательная реакция на боль (да, нет); характеристика дыхания (ритмичное, аритмичное, поверхностное, глубокое, без изменений, апноэ). Седативный компонент анестезии, так же оценивался на всех этапах анестезии клинически и по БИС - индексу. Для оценки эффективности и

безопасности анестезии в исследовании строго придерживались определенных этапов исследования, которые представлены в таблице 8.

Таблица 8

Этапы исследования

1. Предоперационный (исходные данные)
2. Индукция анестезии (перед интубацией)
3. После интубации трахеи (перед разрезом)
4. Начало операции (реакция на кожный разрез)
5. Основной этап операции
6. Завершающий этап операции (швы на кожу)
7. Окончание анестезии (экстубация)
8. Ранний восстановительный период (в течение 1 часа после операции)

Как видно из таблицы 8, в исследовании представлены все этапы анестезии, включая исходные данные пациента, период индукции, поддержания анестезии, пробуждения и ранний послеоперационный период. Основными хирургическими этапами исследования анестезии Кс, являлись 4, 5 и 6 этап, так как на данных этапах поддерживалась целевая концентрация Кс 55 – 65%. При снижении концентрации Кс в НДС ниже 55%, вновь проводилась денитрогенизация и повторное насыщение анестетиком до целевой концентрации. Не менее важный интерес представлял и 2 этап – индукции. Если у детей старшего возраста заимствовалась методика внутривенной индукции, используемая у взрослых пациентов, то у детей от 1 года до 7 лет она представляла сложности и требовала разработки. Оптимальной индукцией у детей младшего возраста оказалась ингаляционная анестезия Се, но в исследовании следовало изучить её совместимость с анестезией Кс. В период завершения операции, важным моментом было определить необходимую коцентрацию Кс, которая обеспечивает безболезненное ушивание кожи. Проводилась временная оценка (мин) восстановления сознания, после отключения Кс и сопоставление с БИС индексом.

2.3.2 Необходимый мониторинг жизненно-важных функций организма при анестезии ксеноном

В настоящем исследовании использовалась следящая система МР 60, которая позволяла контролировать необходимые параметры ЖВФ: АД, ЧД, ЧСС, In/EtO₂, EtCO₂, SatO₂, БИС-индекс и индекс перфузии (ИП) (рис.12).

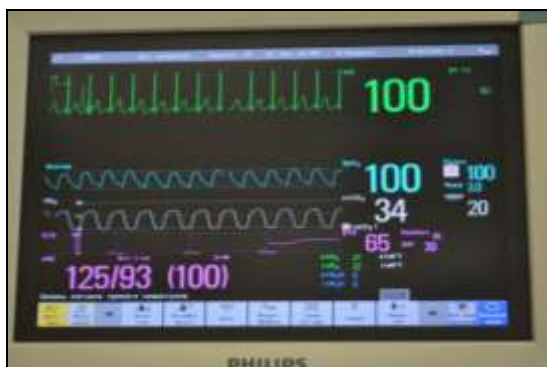


Рис. 12. Монитор следящей системы МР 60 (Филипс – Германия).

Как видно из рисунка 12, система контроля позволяет отслеживать в ходе анестезии все необходимые параметры ЖВФ, включая БИС мониторинг для оценки глубины медикаментозного сна. Система представляет собой мультимодальность, набор модулей зависит от задач исследования.

Для послеоперационного анализа полученных данных о ходе анестезии, в исследовании использовались показатели ЖВФ организма, которые регистрировались сервером центральной станции фирмы Филипс – Германия (рисунок 13). Данная система слежения имеет локальную сеть со всеми операционными клиниками и позволяет, по получаемым графическим и цифровым трендам проанализировать течение анестезии, а в случае осложнений анестезии, провести детальный анализ произошедшего. По окончании анестезии, анестезиологом распечатываются запрошенные тренды прошедшей анестезии и прикрепляются к истории болезни. Станция позволяет производить одновременную регистрацию показателей ЖВФ из 4 операционных и хранить их в течение 24 часов. Графическое и цифровое воспроизведение трендов (по прошедшей анестезии) представлено на рисунке 14.



Рис. 13. Центральная станция слежения за ЖВФ пациентов в операционных

Исследователь может сделать запрос в станции, как по отдельным трендам, так и групповым, и распечатать их интервалом от 1 минуты до 1 часа.

Как видно на рисунке 14, в верхней части графические тренды артериального давления (систолического, диастолического и среднего) и частоты сердечных сокращений, а в нижней части (таблица) цифровой вариант трендов анестезии с интервалом через 5 минут.

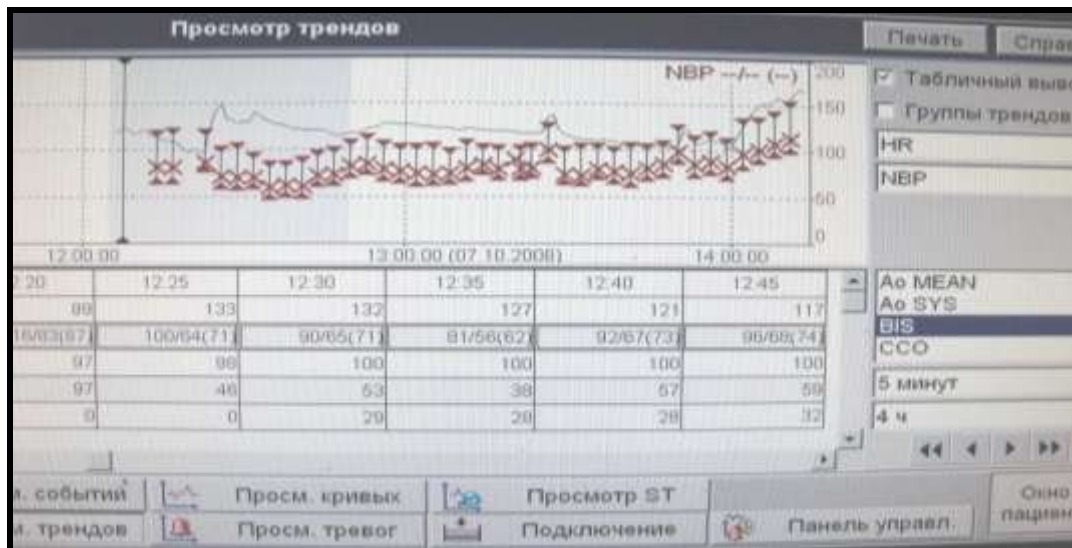


Рис. 14. Графический и цифровой вариант трендов анестезии.

Для изучения влияния Кс на гемодинамику анализировались показатели не только периферической гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД, АД сред.), но и центральной. Центральная гемодинамика изучалась с помощью ЭХО кардиографии (Philips HD 11, Нидерланды) методом Teinholz по длинной оси из

парастернального доступа с определением конечного диастолического размера левого желудочка (КДР), конечного систолического размера левого желудочка (КСР), ударного (УО), минутного объема сердца (МОС) и фракции выброса левого желудочка (ФВ).

Оценка глубины медикаментозной седации в ходе анестезии оценивалась клинически и с помощью БИС мониторинга. Для объективности показателей БИС индекса, в исследование не вошли больные с врожденными и приобретенными (травма, ишемия и т.д.) повреждениями ЦНС [119]. Пробуждение больных по окончании анестезии оценивалось по уровню БИС-индекса и времени пробуждения (мин). Регистрировалось время от экстубации ребенка до его способности отвечать на все виды стимуляции, хорошо ориентироваться во времени и пространстве, правильно отвечать на элементарные вопросы.

Таким образом, мониторинг жизненно-важных функций в исследовании был представлен сложной мультимодальной системой, обеспечивающей не только безопасность пациента во время анестезии, но и позволил по зарегистрированным трендам провести детальный анализ её течения.

2.3.3 Лабораторные методы исследования

Клинические анализы крови проводились гематологическим анализатором «Micros 60» (Франция). Для проведения биохимического анализа крови использовали биохимический полианализатор «StatFax» (США). Кислотно-основное состояние крови (КОС) определяли газовым анализатором «Radiometer Copenhagen ABL – 500» (Дания). Нейротоксичность анестезии Кс изучалась по уровню нейромаркеров повреждения мозга - S100b и BDNF, которые определялись в сыворотке крови у детей до проведения анестезии и после её завершения твердофазным иммуноферментным методом, используя реактивы фирмы «Cap Ag» (Швеция). Исследование гормонального статуса производилось радиоиммунным методом с применением стандартного набора «Стерон-125» (Lachema, Чехия) до операции, во время оперативного вмешательства и после его

завершения. Безопасность анестезии оценивали по лабораторным показателям: КОС, глюкоза, билирубин, лактат (до, вовремя и после анестезии), биохимические анализы крови до анестезии и через сутки после анестезии (АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, амилаза, креатинин, глюкоза).

2.3.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Для обработки полученных результатов использовали стандартно применяемые методы математического анализа и статистической обработки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica v.6, непараметрических методов сравнения распределений между группами и описательной статистики: среднее значение, стандартная девиация, максимальное и минимальное значение и медиана в выборках.

Таким образом, в настоящем исследовании применялось оборудование, сертифицированное в России для проведения анестезии у детей, использовался современный мониторинг жизненно-важных функций с анализом газового состава наркозно - дыхательных смесей, проводился лабораторный мониторинг не только клинических и биохимических анализов, но и отслеживался статус гормонов-стресса, изучалась нейротоксичность и нейротрофические свойства анестетика, все в совокупности позволяло изучить не только эффективность анестезии ксеноном, но и её безопасность.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ

Согласно поставленным задачам исследования, в начале отрабатывались методики проведения анестезии Кс у детей. Если в России во взрослой анестезиологии накоплен опыт проведения МА, ЛМА и ЭТА с использованием Кс, то в детской анестезиологии его не было. При отработке методик у детей, в начале исследования привлекались ведущие специалисты по ксеноновой анестезии у нас в стране с кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи г. Москва (зав. кафедрой: д.м.н., проф. Молчанов Игорь Владимирович). Учитывая особенности детской плановой хирургии, возраст детей, непродолжительность операций, их малоинвазивность и малотравматичность, первые анестезии решено было начать с широко распространенной в детской анестезиологии ингаляционной МА (анестезия лицевой маской). И только освоив их приступить к отработке методик ЛМА и ЭТА. В общем ходе ксеноновой анестезии нами были выделены 5 периодов, значимые с точки зрения последовательности их осуществления, которые получили следующие названия:

1. Индукции
2. Денитрогенизация больного
3. Насыщения ксеноном
4. Поддержание анестезии ксеноном
5. Пробуждение больного

3.1 Моноанестезия ксеноном лицевой маской

Учитывая специфику педиатрической анестезиологии, на МА приходится 20% - 25% от общего количества проведенных анестезий в клинике (данные отчетов за 2012 – 2014 год НИИ НДХиТ). МА у детей используется при

проведении небольших, непродолжительных и малотравматичных вмешательствах (исследования, перевязки, операции и т.д.). В задачи исследования входило изучить возможность использования анестезии Кс масочным способом в детской хирургии с учетом его свойств (быстрая индукция, анагетические свойства, отсутствие токсичности, быстрое пробуждение). У взрослых пациентов ингаляцию Кс с помощью лицевой маски используют только в стационарной и амбулаторной терапии для купирования боли, психоэмоционального стресса и т.д. (Буров Н.Е. с соавт. (2000 г., 2003 г.), Karege F. et al. (2002 г.). Для этих целей в России был разработан ксеноновый терапевтический контур (КТК-01). В основу масочной анестезии Кс у детей взята методика, применяемая у взрослых пациентов (Буров Н.Е. с соавт. 1996 г., 2000 г.). Согласно методике, моноанестезия Кс проводится после премедикации атропином и бензодиазепином, денитрогенизации 100% O₂ по полуоткрытому контуру, насыщение ксенон-кислородной смесью (1 : 4) при потоке O₂ 4 мл/кг до концентрации Кс : O₂ = 70% : 30%. После достижения хирургической стадии анестезии проводится хирургическое вмешательство. При проведении МА возраст детей не позволял изучить клинические стадии ксеноновой анестезии, поэтому во время исследования придерживались характеристик и описания клинических стадий анестезии, разработанных для взрослых пациентов (Буров Н.Е. с соавт. 1993 г.):

Первая стадия - парестезии и гипоальгезии. Появляется с первых 5-6 вдохов смеси Кс : O₂ (70 : 30) и нарастает в течение 1-2 мин. Для данной стадии характерно появление периферической парестезии, онемение и слабость в ногах, чувство давления в эпигастрии, ощущение разлитой тяжести во всем теле, шум в ушах и чувство сдавления головы. Проявляется ощущение «опьянения», дискоординации, покачивания (как в лодке). Сохраняется ясное сознание, равномерное дыхание. Кожа теплая сухая, пульс слегка учащен, нарастает гипоальгезия. Порог боли увеличивается практически в 2 раза от исходного.

Вторая стадия - эйфории и психомоторной активности. Данная стадия длительностью до 3 мин протекает на фоне уже сниженной болевой и

висцеральной чувствительности. Отмечается прилив радостных эмоций и ощущения блаженства. Возникает логоррея, желание рассказать о своих приятных ощущениях. Внушаемость сохраняется. Постепенно нарастает скованность, заторможенность, дизартрия. Мышечный тонус повышается. Дыхание углубляется, становится неравномерным. Кожа сухая, теплая, розовая. АД несколько повышено, пульс учащен. Болевой порог возрастает практически в 3 раза.

Третья стадия - аналгезии и частичной амнезии. Третья стадия появляется на 4-й мин наркоза. Характеризуется появлением выраженной аналгезии. Болевой порог не определяется - на болевые раздражения пациент не реагирует. Сознание сохраняется, но наступают провалы в памяти, возникают зрительные образы, «нелепые ситуации», нарастает заторможенность, появляется предчувствие скорой утраты сознания. Путем снижения концентрации Кс удается пролонгировать стадию аналгезии - сохранить словесный контакт с больным, что раскрывает широкие возможности использования Кс для лечения болевого синдрома или проведения операций, когда необходим личный контакт оперирующего хирурга с пациентом.

Четвертая стадия - полной аналгезии и амнезии. Она наступает на 5-й минуте наркоза, соответствует хирургической стадии III₁ классического эфирного наркоза (по Гвиделу). Сознание утрачивается, исчезают глоточные и роговичные рефлексы. Зрачки сужаются, дыхание становится ритмичным, тонус мышц снижается, челюсть западает. АД и пульс нормализуются. Кожа сухая, розовая, теплая. На ларингоскопию и введение ларингеальной маски пациенты не реагируют. Пациент не реагирует на хирургические манипуляции.

3.1.1 Методика анестезии ксеноном с применением лицевой маски

Для проведения МА подбирались больные с оценкой по ASA I, ОАР II ст. (МНОАР) поступившие для планового оперативного лечения средней травматичности (грыжесечение, разобщение водянки яичка и т.д.). Началу

анестезии предшествовал тщательный подбор ребенку оптимального размера лицевой маски. Для изучения свойств анестетика, моноанестезию Кс у детей начинали без премедикации. Период индукции был исключен из моноанестезии Кс, поскольку перед насыщением им требовалось проведение денитрогенизации. Без проведения денитрогенизации невозможно достигнуть анестезиологических концентраций Кс в контуре.

Период денитрогенизации проводили чистым кислородом потоком более 4 - 8 л/мин, в зависимости от возраста по полуоткрытому контуру. Средняя продолжительность периода денитрогенизации составила 6 ± 1 мин. Критерием завершения денитрогенизации, были показатели концентрации кислорода на вдохе и выдохе $\text{InO}_2 / \text{EtO}_2 = 98\% / 94\%$, определяемые газовым анализатором.

Примечание: следует уточнить, что концентрация O_2 используемого в исследовании была 98% (его переводили из «жидкого» состояния в «газообразное» на автономной станции в клинике), O_2 в концентрации 100% в исследовании не применялся.

При проведении денитрогенизации дети неоднозначно реагировали на процедуру её проведения. Дети от 1 до 7 лет негативно реагировали на плотное прилегание маски к лицу, плакали, проявляли двигательное беспокойство. Более старшие дети тоже испытывали дискомфорт, но им удавалось объяснить необходимость и нетравматичность данной процедуры. Учитывая негативную реакцию детей на проведение денитрогенизации, в дальнейшем исследовании, перед её проведением в возрасте от 1 года до 7 лет использовалась ингаляционная индукция Се, а у детей от 7 до 18 лет внутривенная - пропофолом.

Период индукции и насыщения Кс. Индукцию и насыщение Кс проводили уже с переходом на полузакрытый контур. Поток газонаркоотической смеси был равен 2 МОД, при соотношении Кс : $\text{O}_2 = 70\% : 30\%$. При проведении индукции клапан разгерметизации аппарата подключали к адсорберу для сбора выдыхаемого Кс и проведения последующей его переработки. Среднее время насыщения Кс до требуемой концентрации в 60% - 70% (соответствует 1,0 - 1,2 МАК) составило 10 ± 3 мин, что клинически соответствовало

хирургической стадии III₁₋₂ анестезии. По достижении хирургической стадии начиналось оперативное вмешательство (разрез кожи).

В качестве особенностей периода насыщения Кс, у 2(1,0%) детей следует отметить развитие гиперсаливации, что потребовало последовательности действий в виде разгерметизации дыхательного контура, санации полости ротоглотки, введения атропина в дозе 0,01 мг/кг, повторной герметизации лицевой маской и возобновление периода насыщения Кс. При разгерметизации дыхательного контура концентрация Кс стремительно падала, ребенок пробуждался, что требовало дополнительного времени и количества Кс для достижения должного им насыщения, соответствующего хирургической стадии наркоза. Учитывая сложности при проведении денитрогенизации и насыщении Кс, перед их проведением было решено использовать индукцию. У детей в возрасте от 1 до 7 лет использовалась ингаляционная индукция Се, а в возрасте от 7 до 18 лет внутривенная – пропофолом. По способу индукции из 8(3,8%) проведенных МА дети распределились:

- у 3(1,5%) детей после денитрогенизации продолжительностью 6 ± 1 мин, индукция - насыщение Кс – 12 ± 4 мин, время вводной анестезии составило 18 ± 3 мин;
- 3(1,5%) детям индукция начиналась с ингаляционной анестезии Се – 5 ± 1 мин, после достижения хирургической стадии анестезии подача Се прекращалась, время денитрогенизации – 5 ± 1 мин, насыщение Кс составило 7 ± 2 мин, суммарное время вводной анестезии составило 17 ± 3 мин;
- у 2(1,0%) детей перед анестезией пунктировалась вена и индукция проводилась внутривенно пропофолом в дозе 1,5-2,0 мг/кг, затем проводилась денитрогенизация длительностью 6 ± 1 мин и насыщение Кс 7 ± 1 мин, суммарное время вводной анестезии составило 15 ± 1 мин.

Период насыщения Кс при масочной моноанестезии у 3(1,5%) детей оказался технически сложным для анестезиолога и не комфортным для ребенка. Сложности для анестезиолога представляло поддержание герметичности маски с лицом ребенка, ребенок начинал крутить головой, что приводило к большим

потерям Кс. У двух детей в период насыщения Кс (при моноанестезии) была обильная саливация, что создавало нарушение проходимости дыхательных путей и требовало санации ротоглотки. После введения атропина сульфата и санации ротоглотки проходимость дыхательных путей восстановилась, саливация прекратилась. Возможность возникновения гиперсаливации при насыщении Кс послужила в дальнейшем обосновать применение атропина сульфата в дозе 0,01 мг/кг в качестве премедикации в дальнейшем исследовании. Проведение мероприятий по санации ротоглотки удлиняет время индукции до 18 ± 3 мин, по сравнению с анестезиями, где во время индукции используется Се на 1 мин, и на 2 мин с использованием пропофола.

Применение ингаляционной индукции Се, у 3(1,5%) детей перед денитрогенизацией и внутривенной у 2(1,0%), позволило создать более комфортные условия для ребенка, облегчить проведение её анестезиологу.

Таким образом, учитывая вероятность саливации при проведении ксеноновой анестезии, у детей перед операцией в премедикацию необходимо включать атропина сульфат в дозе 0,01 мг/кг, перед денитрогенизацией проводить индукцию у детей от 1 до 7 лет ингаляционно - севофлураном, а от 7 до 18 лет внутривенно - пропофолом, индукция ксенон-кислородной смесью у детей во всех возрастах не приемлема.

Период поддержания анестезии. Поддержание анестезии Кс обеспечивалось соотношением газов в наркозно-дыхательной смеси, соответственно Кс : $O_2 = 70\% - 60\% : 30\%$ при потоке не менее 3 л/мин по полузакрытому контуру. В этом периоде анестезии эпизодически приходилось прибегать к увеличению потока наркозно-дыхательной смеси из-за неплотного прилегания маски к лицу пациента, что вело к разгерметизации контура, проявляемого спаданием дыхательного мешка. В качестве особенности отмечаем невозможность (недопустимость) применения общепринятого для других видов анестезии ускоренного «раздувания» дыхательного мешка путем нажатия кнопкой экстренной подачи O_2 . Экстренная подача O_2 приводит к быстрому падению концентрации Кс и проявлению недостаточной анестезии в виде пробуждения больного клинически и

повышения величины БИС-индекса. У всех 8 детей при масочной моноанестезии Кс была отмечена недостаточность аналгезии. На разрез кожи все дети реагировали вегетативными проявлениями в виде: тахипноэ, артериальной гипертензии, тахикардии и снижения ПИ менее 1,0. Усиление аналгезии введением фентанила в дозе 2 - 3 мкг/кг болюсно – дробно приводило к нивелированию отрицательных проявлений и успешному окончанию операции и анестезии. Необходимо отметить, что после введения фентанила у детей возникала гиповентиляция или апноэ, что требовало проведения вспомогательной или управляемой ИВЛ с помощью дыхательного мешка. Проведение ИВЛ для поддержания газообмена создает неудобства для анестезиолога, занимает его руки и требует увеличение потока, а, следовательно, и расхода Кс.

Таким образом, при поддержании анестезии поток Кс и О₂ подбирается по расправлению дыхательного мешка и зависит как от возраста ребенка, так и герметичности контура, Кс в концентрации 70% - 60% в варианте моноанестезии не обеспечивает детей достаточной аналгезией, а с целью дополнительного обезболивания требует применения фентанила дозе 2 - 3 мкг/кг.

Период пробуждения больного. За 5 мин до окончания операции, как правило, на этапе ушивания кожи, подачу Кс прекращали с одновременным увеличением потока О₂ до 3,0 л/мин. При достижении концентрации Кс в контуре менее 10 - 15% ребенок открывал глаза и начинал двигать конечностями, величина БИС-индекса при этом была более 75 ЕД. Несмотря на возраст пациентов, период пробуждения при МА у всех детей был «спокойным» и не требовал дополнительных действий в виде обезболивания или седации.

В качестве клинических наблюдений, характеризующих масочную моноанестезию Кс, приводим следующие примеры:

Клинический пример 1. Больной под кодом № 9264, возраст 2 г. 9 мес. Диагноз: правосторонняя паховая грыжа. Операция: грыжесечение справа. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР II ст. (ASA I). Масочная моноанестезия Кс проводилась анестезиологической станцией FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция). Без премедикации денитрогенизация проведена чистым

кислородом потоком 6 л/мин до концентрации $EtO_2/InO_2 = 98\% / 94\%$ по полуоткрытому контуру. На рисунке 15 представлены графические тренды гемодинамики больного. Индукцию и насыщение K_s проводили при соотношении газов $K_s : O_2 = 70\% : 30\%$, потоком 3 л/мин. В ходе периода индукции и насыщения K_s у ребенка был отмечен дискомфорт, который проявился психомоторным возбуждением, аритмией дыхания (2-я стадия – эйфории и психомоторной активности). На четвертой минуте с момента индукции и насыщения K_s появляется обильная саливация. В результате была произведена разгерметизация контура (лицевая маска снята с больного) для осуществления санации ротоглотки, в ходе которой ребенок стал пробуждаться, БИС индекс с 65 ЕД повысился до 75 ЕД. Внутривенно ребенку был введен атропин в дозе 0,01 мг/кг, после чего саливация приостановилась. Контур, повторно был герметизирован (маска прижата к лицу) и насыщение K_s через одну минуту было продолжено. Продолжительность насыщения K_s до концентрации $K_s : O_2 = 70\% : 30\%$, включая время мероприятий по санации ротоглотки составила 16 мин. На момент хирургического этапа операции БИС индекс был 60 ЕД, но на разрез кожи ребенок отреагировал тахипноэ, артериальной гипертензией (подъем АД с 99/50(61) мм рт.ст. до 123/63(77) мм рт.ст.), тахикардией (со 110 уд/мин до 128 уд/мин) и снижением перфузионного индекса до 0,3 (рисунок 15).

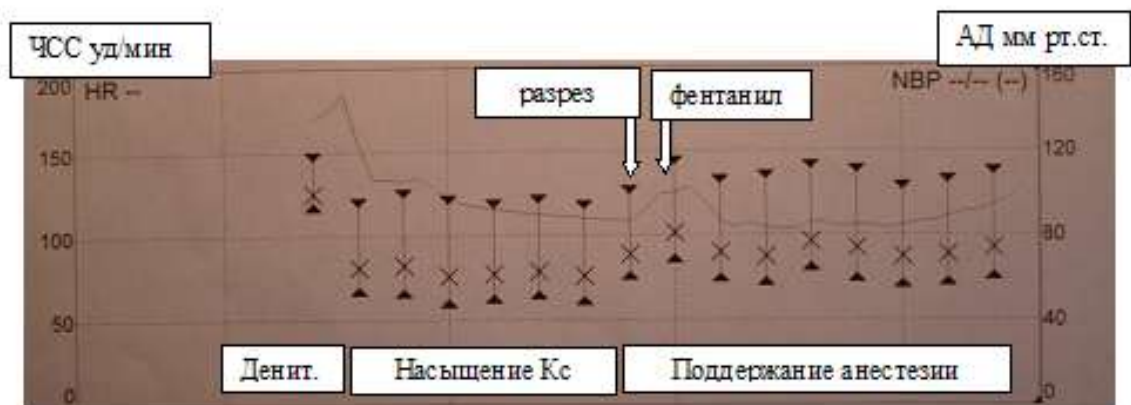


Рис. 15. Графические тренды гемодинамики Б-ой под кодом № 9264.

Данное состояние было расценено как реакция на неадекватное обезболивание. После дробного внутривенного введения фентанила в дозе 3

мкг/кг, показатели гемодинамики стабилизировались, (АД снизилось до 115/62(74) мм рт.ст., ЧСС до 90 уд/мин), операция была успешно завершена. Период пробуждения больного был быстрым и спокойным, эквивалентных реакций и жалоб на боль не было. Длительность анестезии составила 60 мин, продолжительность операции 40 мин. Расход Кс за период анестезии составил 60 л.

Клинический пример 2. Больной под кодом № 946, возраст 3 года.

Диагноз: сообщающаяся водянка оболочек правого яичка. Операция: разобщение водянки правого яичка. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР II ст.(ASAI). На рисунке 16 представлены тренды гемодинамики больного.

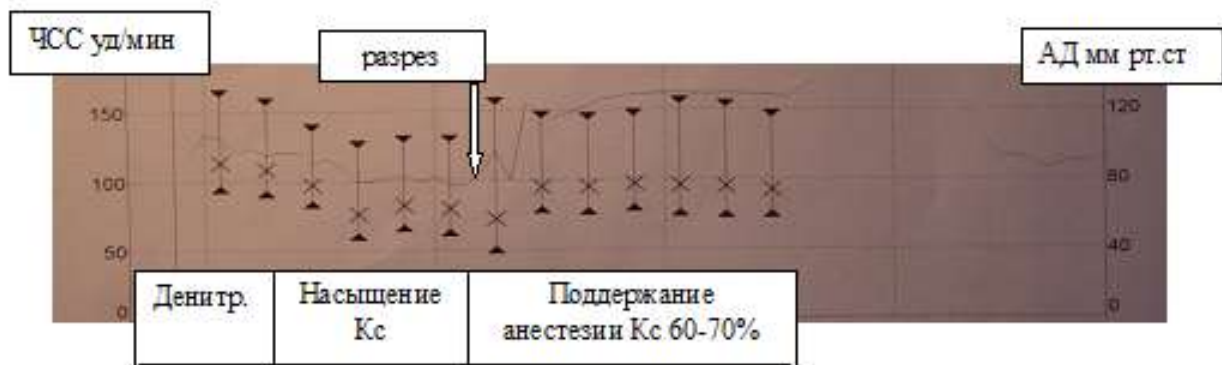


Рис. 16. Графические тренды гемодинамики больного под кодом № 946.

Масочная моноанестезия Кс проводилась анестезиологической станцией FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция). Без премедикации, после четырех минутной денитрогенизации чистым кислородом потоком 6 л/мин до концентрации $EtO_2/InO_2 = 98\%/94\%$, индукция и насыщение Кс при соотношении газов Кс : $O_2 = 70\% : 30\%$, потоком 3 л/мин по полузакрытому контуру. В ходе периода индукции и насыщения Кс у ребенка закономерно отмечено появление психомоторного возбуждения (2-я стадия – эйфории и психомоторной активности). Однако, на 6 минуте глубокое ритмичное дыхание сменилось на аритмичное, появилась гиперсаливация. В связи с этим возникла необходимость введения атропина и проведения разгерметизации контура - снята маска с лица больного для санации ротоглотки. После санации ротоглотки от слюны и введения атропина гиперсаливация прекратилась, вновь продолжено насыщение Кс. К девятой

минуте вновь отмечено появление психомоторного возбуждения (2-я стадия – эйфории и психомоторной активности). Лишь к пятнадцатой минуте - с начала анестезии - концентрация газов (по данным мониторинга) достигла необходимой $K_c : O_2 = 70\% : 30\%$, БИС индекс был 58 ЕД. К шестнадцатой минуте анестезии клиника соответствовала 4-ой стадии наркоза, и стало возможным начало оперативного вмешательства. Согласно рисунку 16, приведенному ниже, в ходе операции было отмечено повышенное АД (до 123/63(77) мм рт.ст.) и синусовой тахикардии (ЧСС 160 уд/мин), индекс перфузии при этом снижался до 0,1 - 0,3. Анализируя данные тренды ретроспективно, следует признать, что данная гемодинамическая реакция была проявлением недостаточного обезболивания, фентанил в данной ситуации не вводился.

Дальнейшее течение анестезии сопровождалось умеренной артериальной гипертензией (АД 120/70(75) мм рт.ст.) и тахикардией до 155 уд/мин. Ушивание кожи проводилось при снижении концентрации K_c ($K_c : O_2 = 55\% : 45\%$). При достижении содержания K_c в дыхательной смеси 17% ребенок открывал глаза, через одну минуту после этого стал реагировать на словесную команду, а через восемь минут уже был хорошо ориентирован в пространстве, сонливость отсутствовала. Общая длительность анестезии составила 40 мин, продолжительность операции 20 мин. Расход K_c составил 26,90 л.

В вышеуказанных клинических примерах была продемонстрирована МА во время выполнения непродолжительных хирургических вмешательств, где обращает на себя внимание длительная индукция, сложность поддержания герметичности контура и, следовательно, концентрации K_c в НДС, недостаточная аналгезия, а также большой расход инертного газа (до 445 ± 196 мл/кг). Из позитивных моментов МА необходимо отметить пробуждение детей, оно было быстрым и спокойным не требующим дополнительного обезболивания.

Анализируя методику масочной моноанестезии K_c у детей, было выявлено негативные моменты. В период индукции и насыщения K_c при достижении 2 - 3 стадии анестезии, отмечалась гиперсаливация, для профилактики которой в премедикацию необходимо включать атропина сульфат в дозе 0,01 мг/кг.

Недостатком масочной моноанестезии Кс, является также длительность периода индукции и насыщения, что составило в среднем $16 \pm 2,3$ мин. Лицевая маска не обеспечивает достаточную герметизацию дыхательного контура «аппарат-больной», что ведет к снижению концентрации Кс в НДС и требует увеличения потока. Увеличение потока газа приводит к необоснованно большому расходу анестетика, что удорожает МА. Моноанестезия Кс в концентрации 60 – 70% обеспечивает детей клинически и по данным БИС монитора достаточной глубиной седации, но не обеспечивает необходимой анальгезией. В связи с этим считаем необходимым с целью дополнительной анальгезии при анестезии Кс использовать фентанил.

Таким образом, масочная моноанестезия Кс в концентрации 60% – 70% по полузакрытому контуру характеризуется длительностью периода индукции и насыщения, сложностью поддержания герметичности контура и концентрации анестетика, большим расходом газа, что удорожает её и делает необоснованной при непродолжительных хирургических вмешательствах. Для исключения гиперсаливации в ходе анестезии Кс, в премедикацию решено включать атропин в дозе 0,01 мг/кг, а с целью усиления анальгезии использовать фентанил в дозе 2 - 3 мкг/кг.

Учитывая всё вышеперечисленное, данная методика моноанестезии Кс с помощью лицевой маски у детей в дальнейшем не применялась. Все последующие анестезии, вошедшие в исследование, были комбинированные, проводились по закрытому контуру с использованием ларингомасочной или эндотрахеальной интубации, обеспечивающих лучшую герметичность контура.

3.2 Комбинированная ларингомасочная и эндотрахеальная анестезия ксеноном

Методики проведения ЛМА и ЭТА при выполнении плановых оперативных вмешательств были аналогичны друг другу, за исключением способа выполнения

протекции дыхательных путей, в первом случае это была ларингеальная маска, а во втором – эндотрахеальная интубационная трубка.

Отличительной особенностью проведения ксеноновой анестезии у детей была индукция, которая имела свои особенности у детей в возрасте до 7 лет (Патент автора № 2446837 от 2010 г.) У детей в младшей возрастной группе от 1 до 7 лет была использована индукция ингаляционным анестетиком Се. У более старших детей от 7 до 18 лет индукцию проводили, как и у взрослых, внутривенным гипнотиком диприваном.

В данное исследование вошли 26 (12,4%) детей, у которых для общей анестезии использовалась ЛМА Кс, и 175 (83,7%) больных - ЭТА.

3.2.1 Методика комбинированной ларингомасочной и эндотрахеальной анестезии ксеноном

Период индукции. Перед индукцией у всех детей выполнялась премедикация атропином в дозе 0,01 мг С учетом возрастных особенностей, при проведении индукции у детей использовались два метода: в 1 и 2 группе ингаляционный – Се, в 3 и 4 группе внутривенный - пропофолом. Необходимость ингаляционной индукции у детей 1 и 2 группы была продиктована тем, что в силу возрастных и анатомических особенностей, пункция вены всегда представляла сложность, была травматичной и длительной, что вызывало страдание психики ребенка. Учитывая уникальные свойства Се при индукции у детей, он с успехом использовался при индукции у детей 1 и 2 групп. У более старших детей (3 и 4 группа) учитывая возраст, психическую уравновешенность детей, а также большой калибр периферических вен, пунктировалась вена иглой-катетером, с последующей внутривенной индукцией пропофолом.

Ингаляционная индукция Се была проведена у 47 (22,5%) детей 1 и 2 групп, как при проведении ЭТА, так и ЛМА. Метод «болюсной» индукции Се заключается в следующем: дыхательный контур наркозного аппарата предварительно заполняется смесью O_2 (4-8 л/мин) и Се (с концентрацией на

вдохе 8 об%). Дыхательный контур НДА продувается данной газонаркотической смесью с заполнением и опорожнением трижды дыхательного мешка. К седьмому – десятому вдоху сознание ребенка утрачивается. Преходящая стадия возбуждения возникает через 1,5 - 2 мин от начала ингаляции газонаркотической смеси и длится не более 30 с. Затем концентрация Се на испарителе снижается до 3 - 6 об%, достигая целевой концентрации в выдыхаемой смеси 2,6 об% (равной 1,3 МАК). Данная концентрация анестетика поддерживается на этом уровне до наступления поверхностного уровня хирургической стадии наркоза. У ребенка к этому времени исчезает ресничный, роговичный и глотательный рефлекс, глазные яблоки расположены по центру, зрачки узкие со слабой фотореакцией, дыхание ровное, мышечный тонус снижен, при установки внутривенного катетера реакция ребенка отсутствует, БИС индекс снижается до 40 ЕД.

Достижение и поддержание стадии наркоза III₁₋₂ (по Гведелу) позволяет безболезненно осуществить ребенку венозный доступ. БИС индекс при этом составил в среднем 55 ± 5 ЕД, соответствуя достигаемой стадии наркоза. После осуществления венозного доступа подача Се прекращалась. С целью премедикации, внутривенно вводился атропин в дозе 0,01 мг/кг, а затем фентанил - в дозе $2,9 \pm 1,1$ мкг/кг. Вслед за этим, в случае проведения анестезии на самостоятельном дыхании производилась установка ларингеальной маски. При необходимости осуществления анестезии на управляемом дыхании, ребенку вводили миорелаксант (эсмерон в дозе 0,6 мг/кг), далее устанавливалась ребенку ларингеальная маска или он интубировался эндотрахеальной трубкой (соответствующего возрастного размера и диаметра) и переводился на ИВЛ.

Внутривенная индукция была проведена у 154 (73,7%) детей, вошедших в исследование, при проведении ЛМА и ЭТА. После пункции вены ребенку «иглой – катетером», внутривенно с целью премедикации вводился атропин в дозе 0,01 мг/кг. Для индукции использовался гипнотик ультракороткого действия – пропофол в дозе $2,9 \pm 0,7$ мг/кг. Механизм действия пропофола известен - он оказывает неспецифическое действие на уровне липидных мембран нейронов ЦНС. Индукция протекает быстро - через 30 – 60 с без возбуждения больной

засыпает. Пропрофол, используемый при индукции, не оказывает влияния на выход из анестезии, больные не жалуются на головную боль, послеоперационную тошноту и рвоту. По фармакокинетике пропрофол, как никакой другой препарат наиболее подходит для индукции, поскольку не оказывает влияния ни на поддерживающую анестезию, ни на пробуждение [209]. Фармакокинетика пропрофола после болюсного внутривенного введения - трехфазная. Первая фаза характеризуется быстрым распределением активного вещества (период полувыведения составляет 2–4 мин), вторая фаза — быстрой элиминацией пропрофола (период полувыведения — 30–60 мин); далее следует более продолжительная конечная фаза, для которой характерно перераспределение пропрофола из слабоперфузируемых тканей в кровь.

Достижимый уровень седации на «конце иглы» контролировался по величине БИС индекса, который соответствовал глубокой седации - $44,7 \pm 11$ ЕД. После проведенной преоксигенации 100% O₂, вводили фентанил в дозировке $2,9 \pm 1,1$ мкг/кг. Миоплегию обеспечивали эсмероном 0,6 мг/кг и выполняли установку ларингеальной маски или интубацию эндотрахеальной трубкой возрастного диаметра и размера с последующим переводом ребенка на ИВЛ.

Среднее время продолжительности индукции в исследуемых группах составило $5,5 \pm 1,2$ мин. Наиболее продолжительная индукция была у детей 1 и 2 группы, где анестезия проводилась ингаляционным способом ($4,6 \pm 1,0$ мин; $4,2 \pm 1,3$ мин, соответственно). При внутривенной индукции время от пункции вены до засыпания было более коротким и составило в 3 группе - $4,0 \pm 1,7$ мин, а в 4 группе - $3,7 \pm 1,0$ мин. Продолжительность индукции зависела не только от способа индукции, но и от технических сложностей при пункции вены, которые чаще возникали у детей 1 группы.

Период денитрогенизации. К периоду денитрогенизации приступали после герметизации дыхательного контура раздуванием манжеты ларингеальной маски или эндотрахеальной трубки (после предварительной их проверки на герметичность). Денитрогенизацию проводили 100% O₂ потоком от 4 до 8 л/мин, в зависимости от возраста ребенка по полуоткрытому контуру. Средняя

продолжительность периода денитрогенизации во всех группах не превышала 6 мин ($5,8 \pm 1,6$ мин). Различия по средней продолжительности денитрогенизации не были статистически значимые: 1 гр. - $5,0 \pm 1,4$ мин; 2 гр. - $5,8 \pm 2,1$ мин; 3 гр. - $5,7 \pm 1,0$ мин; 4 гр. - $5,9 \pm 1,8$ мин. У детей 1 и 2 группы после индукции Се (который был отключен) при проведении денитрогенизации не требовалось углубление седации. У детей 3 и 4 группы, после внутривенной индукции пропофолом, через 4 – 5 мин требовалось повторное введение гипнотика в дозе 1 мг/кг, так как появлялись клинические признаки пробуждения, а БИС индекс повышался более 60 ЕД.

Повторное введение пропофола обусловлено быстрым периодом полувыведения, который составляет 2 - 4 мин. Критерием завершения денитрогенизации принимали показатели концентрации кислорода на вдохе и выдохе $\text{InO}_2/\text{EtO}_2 = 98\% / 94\%$, определяемые газовым анализатором. Расход O_2 при проведении денитрогенизации представлен на рисунке 17.

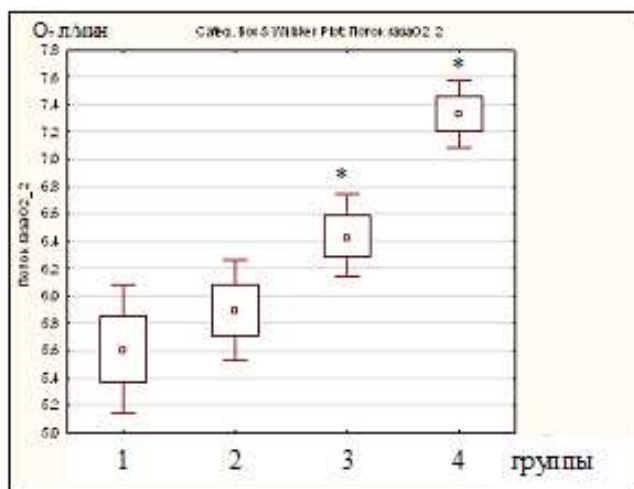


Рис. 17. Средние значения ($M \pm \sigma$) потока O_2 (л/мин) при проведении денитрогенизации; * - $p < 0,05$ в межгрупповом сравнении.

На представленном коробочном графике (рисунок 17) видно, что при проведении денитрогенизации с увеличением возраста детей увеличивается и расход O_2 . Наименьшим поток O_2 оказался у детей в 1 и 2 группах ($5,6 \pm 1,2$ л/мин; $5,9 \pm 1,0$ л/мин, соответственно), а в 3 и 4 группах расход был статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в предыдущих группах более чем на 10% ($6,4 \pm$

1,2 л/мин; 4 гр. – $7,3 \pm 1,2$ л/мин, соответственно). Большой расход O_2 при проведении денитрогенизации в более старших возрастных группах обусловлен тем, что его поток зависит от МВЛ ребенка. При денитрогенизации поток O_2 должен быть равен 1,5 – 2 МВЛ. Соответственно, чем старше ребенок, тем должен быть больше поток O_2 .

Таким образом, эффективно проведенной денитрогенизацией считаются значения, определяемые газовым анализатором $InO_2/EtO_2 = 98\%/94\%$, продолжительность проведения не зависит от возраста детей и составляет в среднем $5,8 \pm 1,6$ мин, во время её проведения необходимо контролировать глубину седативного компонента анестезии, так как после индукции пропофолом возможно пробуждение.

Период насыщения Кс. Период насыщения Кс начинается сразу по окончании периода денитрогенизации. Насыщение проводят по полузакрытому контуру, в двух вариантах. Первый вариант - «быстрое насыщение» - использовался при работе с наркозной приставкой КНП-01, второй вариант – «медленное насыщение» - на наркозном аппарате FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция).

Суть «быстрого насыщения» заключалась в следующем: при достижении концентрации $InO_2/EtO_2 = 98\%/94\%$, (завершение периода денитрогенизации) подачу O_2 приостанавливали, а в дыхательный контур начинали подавать Кс со скоростью 150 - 900 мл/мин (в зависимости от возраста) путем его «впрыска» в контур. При достижении в контуре вдоха концентрации газов Кс : $O_2 = 50\% : 50\%$ возобновляли подачу O_2 с учетом его потребности, которую рассчитывали по формуле 1 (формула Kleiber): $V \text{ мл/мин} = 4 \times m$ (V – поток кислорода в мл/мин; m – масса тела в кг).

Когда концентрация газов в контуре достигала Кс : $O_2 = 60 - 65\% : 30\%$, что соответствовало 1,0 - 1,2 МАК, переходили к этапу поддержания анестезии Кс и началу оперативного вмешательства. Продолжительность насыщения Кс по методу «быстрого насыщения» составила в среднем $6,3 \pm 1,0$ мин.

Применение метода «быстрого насыщения» невозможно при использовании анестезиологической станции FELIX DUAL, так как в ней не предусмотрена возможность перекрытия клапана подачи кислорода. Насыщение Кс на FELIX DUAL проводится методом «медленного насыщения» при заданной концентрации газов Кс : О₂ = 70% : 30%, что в отличие от метода «быстрого насыщения» удлиняет время насыщения газом на 40% то есть до 10 ± 1,5 мин.

Анализируя величину потока Кс на этапе «насыщения» в исследуемых группах, было выявлено, что наибольший расход Кс в расчете на массу тела ребенка в период насыщения был у детей 1 группы – 0,16 ± 0,23 мл/кг, что статистически достоверно выше ($p < 0,05$), по сравнению с расходом анестетика во 2, 3 и 4 группах (0,11 ± 0,19 мл/кг; 0,09 ± 0,12 мл/кг и 0,09 ± 0,13 мл/кг, соответственно). Повышенный расход Кс при насыщении у детей младшего возраста по сравнению со старшими обусловлен большими потребностями младших детей в О₂. Для сохранения пропорций газов в НДС, у младших детей по сравнению со старшими требуется больший поток не только О₂, но и Кс.

Таким образом, эффективно проведенным насыщением является концентрация Кс в НДС 60 - 65%, длительность проведения периода насыщения зависит от используемого способа, время «быстрого насыщения» короче «медленного насыщения» на 40%.

Период поддержания анестезии ксеноном. Период поддержания анестезии Кс проводили по закрытому контуру (closed system anesthesia). Газоток рассчитывается из потребностей ребенка в О₂, а поток Кс устанавливается таким, чтобы концентрация газа в контуре соответствовала Кс : О₂ = 60% - 65% : 30%. Однако, в процессе исследования нами выявлено, что для обеспечения физиологических потребностей ребенка в О₂, обеспечения адекватной вентиляции, рассчитанного потока О₂ по формуле Kleiber у детей недостаточно. Расчеты показали, что при работе на НДА Siesta i Whispa (Dameca-Дания) ориентировочный расчет потока О₂ при работе по закрытому контуру (closed system anesthesia) без учета утечки должен составлять: в 1 гр. - 5 мл/кг/мин; в 2 и 3 группе - 4 мл/кг/мин; в 4 группе - 3 мл/кг/мин.

Величина средних значений суммарного потока газа ($K_c + O_2$) у детей при поддержании анестезии по закрытому контуру в исследуемых группах представлена рисунке 18.

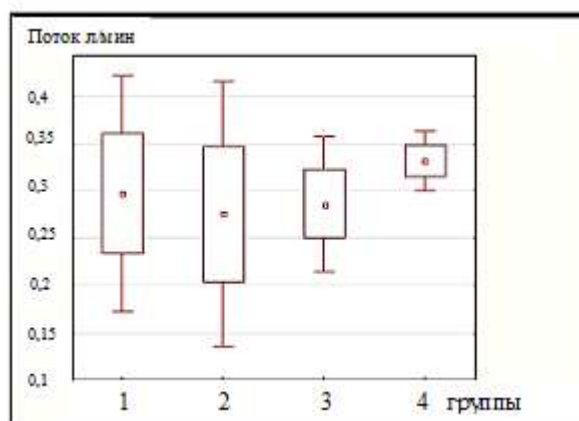


Рис. 18. Средние значения ($M \pm \sigma$) суммарного потока K_c с O_2 (л/мин) в период поддержания анестезии; * - $p < 0,05$ в межгрупповом сравнении.

На представленном коробочном графике (рис. 18) видно, что величина средних значений потока НДС в период поддержания LFA не имела статистически значимых различий в группах и составила в среднем от 0,27 до 0,35 л/мин. Как оказалось, на расход газа при поддержании заданной концентрации $K_c : O_2 = 60 - 55\% : 30\%$ во время проведения анестезии влияет не только возраст ребенка, но и герметичность аппарата, дыхательного контура.

Немаловажное значение имеет, из какого материала сделаны комплектующие контура, а также принцип работы газового анализатора.

Для исключения потерь K_c из контура НДА исключаются все силиконовые и резиновые вставки (переходники и адаптеры) и заменяются на изделия из полиэтилена. Еще одной причиной, влияющей на расход газа, может быть газовый анализатор. Если конструктивно, после проведенного анализа газов, он не возвращает НДС в дыхательный контур, то потери газа могут достигать до 150 мл/мин, что также потребует увеличение потока K_c и O_2 .

При поддержании анестезии K_c , в случае возникновения утечки из дыхательного контура, до выявления причин может потребоваться увеличение потока газа. Свидетельством недостаточного потока или недостаточной

герметизации контура является спадание меха и, как следствие, снижение ДО и МВЛ. В ходе проведения анестезии по закрытому контуру (closed system anesthesia) на наркозном аппарате Siesta i Whispa (Dameca-Дания) возникала необходимость контроля за движением меха в «стакане». В данной модели аппарата, в случае недостаточного потока, не предусмотрен автоматический впрыск газов в контур, что ведет к спаданию меха. При достаточном потоке газов, мех при движении вверх не должен доходить до дна «стакана» на 1-2 см (рис. 19), а при движении вниз - не достигать нулевой отметки, то есть должен быть на 5-6 см выше «0» отметки (рис. 20).

Уменьшение потока газов требуется в случае, когда мех НДА в верхней точке соприкасается с дном «стакана», что ведет к сбросу НДС из контура и, следовательно, увеличению расхода Кс (рис.19). Увеличение потока необходимо при спадании меха, когда верхняя точка меха при движении вниз доходит до нулевой отметки (рис.20).

В анестезиологической станции FELIX DUAL не требуется визуальный контроль за работой меха, так как он расположен в «стакане» не вверх, а вниз дном. В случае дефицита газа предусмотрен автоматический впрыск НДС для поддержания вентиляции легких. Такое расположение меха с автоматическим впрыском НДС значительно облегчает работу анестезиолога при работе с Кс.

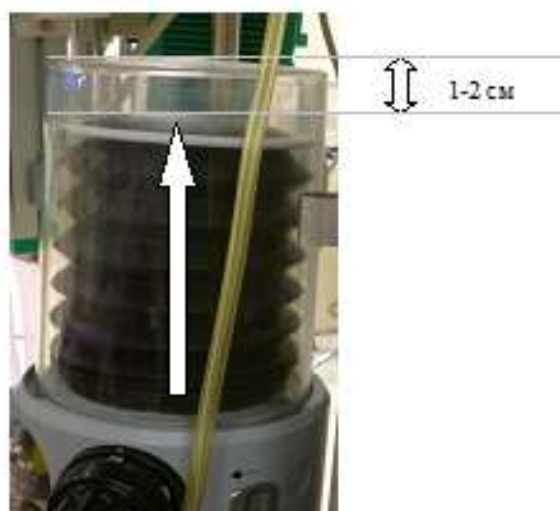


Рис. 19. Допустимый подъем меха на выдохе с верхним расположением «стакана с мехом».

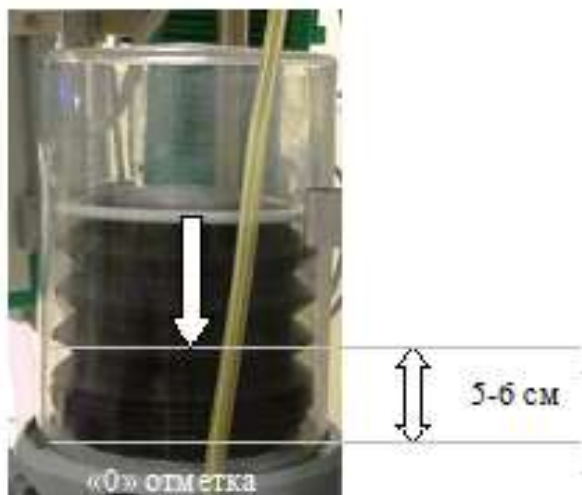


Рис. 20. Допустимый спуск меха на вдохе с верхним расположением «стакана с мехом».

Для обеспечения адекватного обезболивания при поддержании ксеноновой анестезии детям во всех группах вводился фентанил, а миоплегия обеспечивалась мышечными релаксантами.

Таким образом, при проведении анестезии Кс с помощью приставки КНП – 01 по закрытому контуру (closed system anesthesia), требуется постоянный контроль за движением меха и регулировка потока газов, при работе на анестезиологической станции FELIX DUAL не требуется контроля за мехом, что значительно облегчает работу анестезиологу.

Период пробуждения. Заключительным периодом в исследовании анестезии было пробуждение. Если при поддержании анестезии во всех возрастных группах концентрация Кс была 60 - 55%, то вовремя ушивания кожи она снижалась до 50%. После ушивания кожи подача Кс приостанавливалась, а поток O_2 у детей 1 и 2 группах увеличивался до 3 л/мин, а в 3 и 4 группах до 4-5 л/мин. При контроле за концентрацией Кс в НДС по газовому анализатору было видно, как через 4 – 5 мин после отключения анестетика содержание Кс уже достигало 10 - 13%, соответственно O_2 увеличивался до 78 – 80 %. При достижении концентрации Кс в контуре менее 10 - 13% дети открывали глаза, начинали реагировать на эндотрахеальную трубку и двигать конечностями. Особенностью пробуждения после ксеноновой анестезии является

«комфортность», поскольку дети в любом возрасте просыпались быстро, спокойно, без признаков ажитации и не требовали дополнительного обезболивания или седации. Отработанный Кс при увеличении потока O_2 собирался в блоке адсорбера для последующего рециклинга.

Приводим клинические примеры ЛМА и ЭТА с использованием Кс у детей.

Клинический пример № 3. Больной под кодом № 5110, возраст 5 лет, масса тела 20 кг. Клинический диагноз: Паховая грыжа справа. Операция: Лапароскопическая герниорафия справа. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР III ст. (ASA I). На рисунке 21 представлены графические тренды гемодинамики больного.

Индукция проводилась ингаляционно Се. Был использован «болюсный» вариант индукции (8,0 об%), при газотоке O_2 6 л/мин, по полуоткрытому контуру аппаратом FELIX DUAL (ТАЕМА-Франция). После достижения хирургической стадии концентрация Се снижена до 2,0 Об%, пунктирована периферическая вена иглой-катетером типа «браунюля». После внутривенной премедикации атропином 0,1% - 0,2 мл, подача Се прекращена, проведена преоксигенация 100% O_2 , внутривенно введен фентанил 0,005% - 2,0 мл, затем миорелаксант эсмероном 12 мг, и выполнена интубация трахеи. ИВЛ проводилась с параметрами вентиляции (режим VCV): ДО 120 мл, ЧД 22 в мин, МОВ 2600 - 2700 мл/мин, I : E = 1 : 2. Продолжительность индукции Се - 5 мин. После подключения к НДА проведена денитрогенизация до значений $InO_2/EtO_2 = 98\%/94\%$, - 5 мин. Насыщение Кс проводилось по закрытому контуру потоком 0,05-0,02 л/мин длительностью 5 минут. При достижении концентрации Кс : $O_2 = 65\% : 30\%$ приступили к операции. Поддержание анестезии достигалось низкими потоками газов Кс 0,03-0,02 л/мин и O_2 0,1-0,08 л/мин). Учитывая травматичность оперативного вмешательства, фракционно внутривенно вводился фентанил, суммарная доза которого составила 5 мкг/кг/час. За 5 мин до окончания операции подача Кс была прекращена, поток кислорода был увеличен до 3,0 л/мин. Выдыхаемый Кс из контура был собран в специальный адсорбер для последующей очистки.

Продолжительность операции составила 45 мин, а анестезии – 60 мин. Общий расход Кс составил 7,3 л (365 мл/кг/ч). На всем протяжении анестезии сохранялись удовлетворительные клинические признаки, свидетельствующие об адекватности анестезиологической защиты: кожа сухая, бледно-розовая, теплая, почасовой диурез составил 2,2 мл/кг/час при инфузии 400 мл (20,0 мл/кг/ч). Как видно на представленных трендах анестезии (рисунок 21), после индукции Се отмечается снижение АД до 78/38(47) мм рт.ст. при неизменной ЧСС. Однако, после премедикации видим увеличение ЧСС до 132 уд/мин. По мере проведения денитрогенизации и насыщения Кс отмечается рост АД и снижение ЧСС. Это объясняется снижением концентрации Се и стабилизирующим действием Кс на гемодинамику. При достижении анестезиологических концентраций Кс – 65%, на протяжении всей операции показатели гемодинамики были стабильными: ЧСС 108 – 110 уд/мин; АД с незначительной тенденцией к повышению по ходу анестезии 96/98(75), 102/71(78), 107/69(78) мм рт. ст..

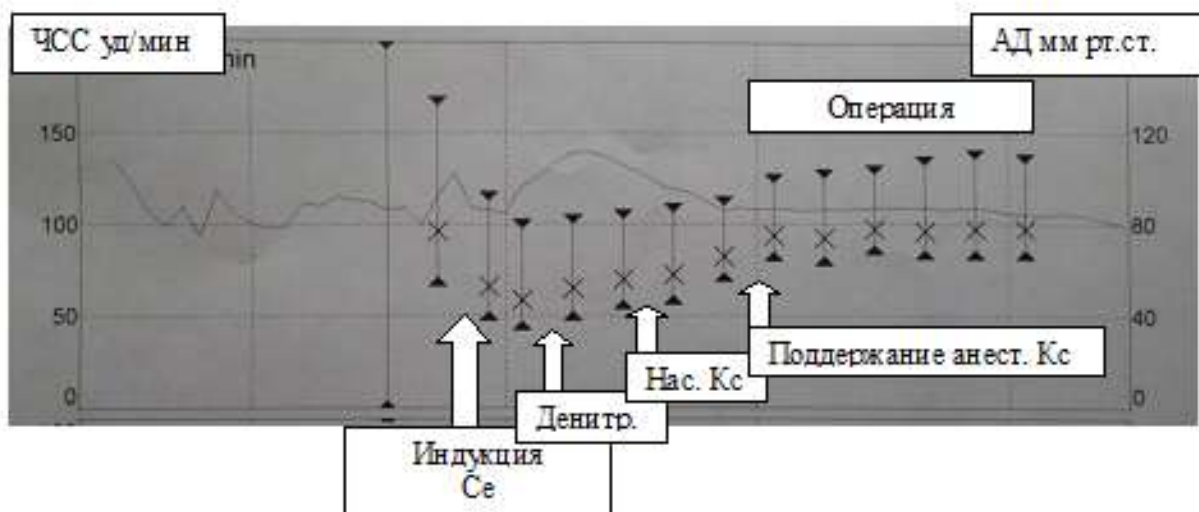


Рис. 21. Графические тренды гемодинамики больного под кодом № 5110

Большой расход Кс во время данной анестезии обусловлен лапароскопической операцией, при ней расход газа увеличивается на 30-50% по сравнению с традиционными операциями. После операции больной без задержки

переведен в палату отделения. Ближайший послеоперационный период протекал удовлетворительно.

Данный клинический пример демонстрирует последовательное применение двух ингаляционных анестетиков с учетом их позитивных свойств на определенном этапе анестезии. В начале анестезии для индукции используется Се, а в ходе анестезии - Кс. На сегодняшний день наилучшим индукционным ингаляционным анестетиком у детей в возрасте до 7 лет является Се: дети после 7-10 вдохов, минуя возбуждение, засыпают. Но при достижении хирургической стадии III₁₋₂ анестезии, Се начинает проявлять побочные свойства - гипотензию, в результате снижения анестетиком общего периферического сопротивления. Кс, в отличие от Се, не обладает свойствами «идеального препарата» для индукции, поскольку перед его насыщением требуется проведение денитрогенизации, что удлиняет время индукции. Но Кс является лучшим ингаляционным анестетиком по стабилизации гемодинамики. Насыщение Кс до 65% невелирует гипотензию вызванную Се, стабильность гемодинамики (АД, ЧСС) сохраняются на протяжении всей анестезии. Именно такое поэтапное применение анестетиков позволяет обеспечить «гладкое» течение анестезии, не только во время вводной анестезии, но и при её поддержании.

Клинический пример № 4. Больной под кодом № 8471, возраст 14 лет, масса тела 80 кг. Клинический диагноз: Варикоцеле 2-3 ст. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР III степени (ASA I). Анестезию проводили НДА SIESTA I Whispa (DAMECA-Дания), совмещенным с ксеноновой наркозной приставкой КНП-01. На рисунке 22 представлены графические тренды гемодинамики анестезии. Перед проведением анестезии ребенку пунктировалась кубитальная вена. Премедикация премедикация была внутривенной и включала атропин 0,1% - 0,5 мл. Индукция осуществлялась пропофолом в дозе 2,5 мг/кг, после введения фентанила 0,005% - 3,0 мл и миоплегии эсмероном - 40 мг, больному установлена ларингеальная маска (ЛМ) с последующим переводом его на ИВЛ. ИВЛ в режиме VCV (ДО-500 мл, ЧД-15 дых/мин, МОД – 7,5 л/мин, I:E = 1:2).

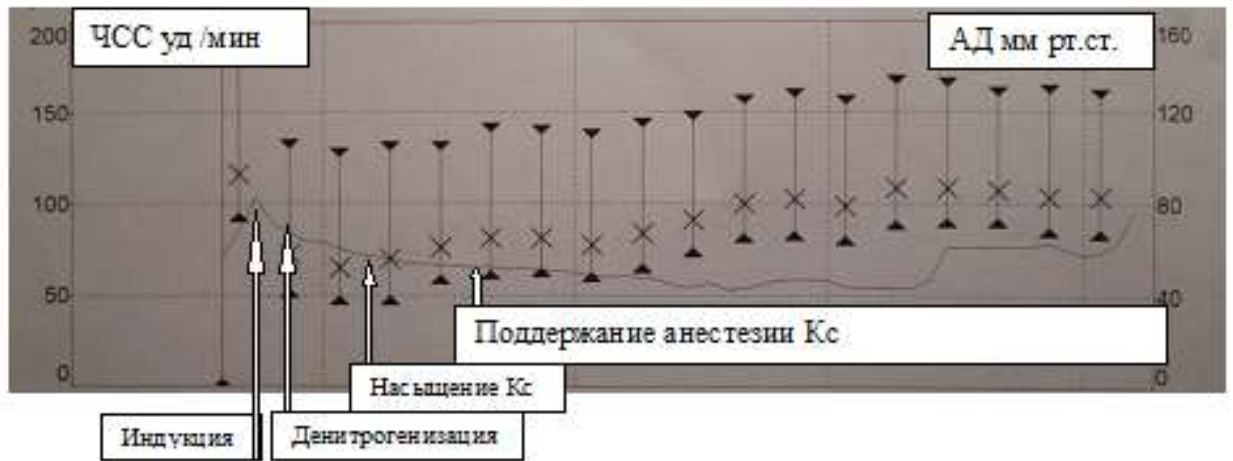


Рис.22. Графические тренды гемодинамики больного под кодом № 8471

Денитрогенизация проводилась 100% O_2 по полуоткрытому контуру, потоком 8 л/мин, длительностью 6 минут до достижения $InO_2/EtO_2=98\%/94\%$. Насыщение Кс проводилось методом «быстрого насыщения» по полузакрытому контуру, потоком Кс 0,9 л/мин до концентрации Кс : $O_2 = 65\% : 30\%$ в течение 6 мин. БИС индекс при данной концентрации газов соответствовал 56 ЕД, что позволило начать операцию. Поддержание анестезии проводили по закрытому контуру с минимальными потоками газов Кс - 0,05 л/мин, O_2 - 0,3 л/мин. Дополнительно по ходу анестезии внутривенно болюсно вводился фентанил, общий расход которого составил 100 мкг (3,1 мкг/кг/ч). После окончания операции подачу Кс прекратили, а поток O_2 был увеличен до 3 л/мин, удалив при этом остаток газонаркотической смеси из контура в адсорбер для последующего извлечения и регенерации Кс. От момента отключения Кс до момента удаления ЛМ прошло 5 минут. ЛМ была удалена на фоне эффективного спонтанного дыхания и восстановленного сознания при значении БИС индекса 74 ЕД.

О гладком течении анестезии свидетельствуют графические тренды, представленные на рисунке 22. Из выше представленных трендов видно, что после премедикации атропином ЧСС повышается с 80 до 100 уд/мин, что объясняется холинолитическим действием препарата. После индукции пропофолом и проведения денитрогенизации отмечается снижение АД с 152/76(93) мм рт.ст. до 100/40(52) мм рт.ст.. Причиной снижения АД является

пропофол, который снижает сердечный индекс и венозный возврат, урезая при этом сердечный ритм со 100 уд/мин до 80 уд/мин. С момента насыщения Кс и на протяжении всего периода поддержания анестезии видим стабильность показателей гемодинамики: ЧСС 60 - 70 уд/мин, АД имеет тенденцию к росту с 123/67(80) до 131/74(87) мм рт.ст.. Отличительной особенностью ксеноновой анестезии является повышение индекса перфузии до 4-5 ЕД, что свидетельствует о хорошей органной и тканевой перфузии. Продолжительность операции составила 48 мин, анестезии - 60 мин. Общий расход Кс = 9,4 л (112,5 мл/кг/ч). Объем инфузионной интраоперационной терапии составил 600 мл (7,5 мл/кг/ч), почасовой диурез – 1,6 мл/кг/ч. Ближайший послеоперационный период протекал гладко.

В данном примере продемонстрирована особенность индукции гипнотиком ультракороткого действия – пропофолом. Аналогичный метод индукции используется при анестезии Кс у взрослых пациентов, условием для его применения должен быть доступ к венозному руслу. Средний расход Кс при проведении ЛМА составил 340 ± 120 мл/кг/ч, а при ЭТА на 40% меньше – 240 мл/кг/ч.

Таким образом, из трех представленных видов анестезии практическое применение в детской анестезиологии найдут ларингомасочная и эндотрахеальная анестезия. Масочный вариант моноанестезии Кс с учетом сложности поддержания герметичности контура, большого расхода газа у детей во всех возрастах, будет экономически не выгоден и не найдет применения в детской анестезиологии. Ларингомасочная и эндотрахеальная анестезия должна быть комбинированная, многокомпонентная, для усиления аналгезии должен использоваться фентанил, а для миоплегии мышечные релаксанты среднего и длительного действия. Отличительной особенностью течения анестезии Кс является стабильность гемодинамики, легкая управляемость и пробуждение. Независимо от возраста ребенка, вида индукции и длительности анестезии дети просыпаются комфортно, не жалуются на боль.

3.3 Особенности комбинированной анестезии ксеноном в различных возрастных группах

Как показали проведенные исследования у взрослых и детей, моноанестезия Кс оказалась трудно проводимой, малоэффективной и расточительной по расходу Кс. Оптимальным видом анестезии Кс у детей является комбинированная, многокомпонентная эндотрахеальная анестезия. Для оптимизации анестезии необходимо усиление аналгезии – фентанилом, миоплегии - релаксантами среднего и длительного действия, ИВЛ проводить по закрытому контуру, с низким потоком газа - LFA.

Для прогнозирования расходов при проведении комбинированной анестезии Кс у детей, в данном исследовании был проведен сравнительный анализ расхода компонентов анестезии (Кс, фентанила, мышечных релаксантов).

3.3.1 Расход ксенона на этапах анестезии

С момента открытия Кс ведутся непрерывные поиски оптимального оборудования и методик, направленных на снижение расхода этого дорогого инертного газа. Одним из негативных факторов ксеноновой анестезии остается высокая стоимость инертного газа, по сравнению с другими анестетиками, что является основным препятствием к его широкому применению в медицине. В данном исследовании был проанализирован расход Кс на основных этапах ксеноновой анестезии у детей. При учете расхода Кс были взяты две составляющие его расхода: во время насыщения и общий расход за операцию.

Наиболее затратным периодом, по расходу Кс является период насыщения. Расход Кс в период насыщения не зависит от выбранного метода насыщения анестетиком («быстрого насыщения», «медленного насыщения»). Результаты проведенного исследования по расходу Кс в период насыщения в исследуемых группах представлены на рисунке 23.

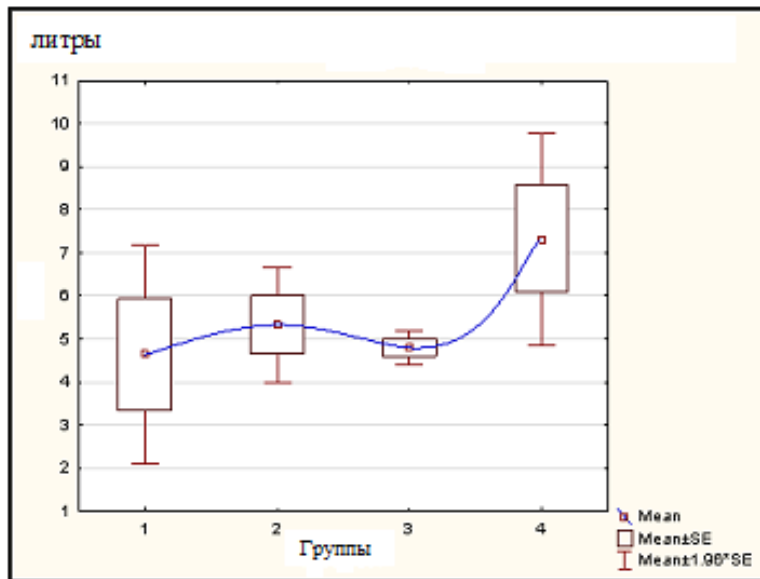


Рис. 23. Средние значения ($M \pm \sigma$) расхода Кс (литры) в период насыщения;
* - $p < 0,05$ в межгрупповом сравнении.

На коробочном графике (рисунок 23) видно, что в период насыщения, расход Кс в исследуемых группах статистически значимо не различаются. Наименьший расход Кс в период насыщения был у детей в 1 группе $4,6 \pm 3,8$ л, во 2 и 3 группе имеется тенденция к увеличению расхода (2 гр. $5,3 \pm 3,0$ л; 3 гр. $4,7 \pm 1,3$ л), наибольший расход анестетика выявлен в 4 группе $7,3 \pm 3,0$ л.

Таким образом, как показало исследование, отсутствие статистически значимой разницы расход ксенона в группах при насыщении не зависит от возраста, веса ребенка и способа насыщения, и составляет в среднем $6,1 \pm 3,0$ л.

Поскольку суммарный расход Кс за анестезию включает два периода: период насыщения Кс и период поддержания анестезии. В исследовании были проанализированы и средние значения потока Кс в исследуемых группах в период поддержания анестезии. Результаты проведенного исследования представлены в коробочном графике (рисунок 24).

Из представленного графика (рисунок 24) видно, что средние значения расхода Кс в группах имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). Наибольшим расход Кс был у детей 1 группы – 609 ± 300 мл/кг/час, что статистически достоверно выше, чем у детей 2, 3 и 4 групп (420 ± 187 мл/кг/час;

227 ± 69 мл/кг/час; 167 ± 78мл/кг/час, соответственно).

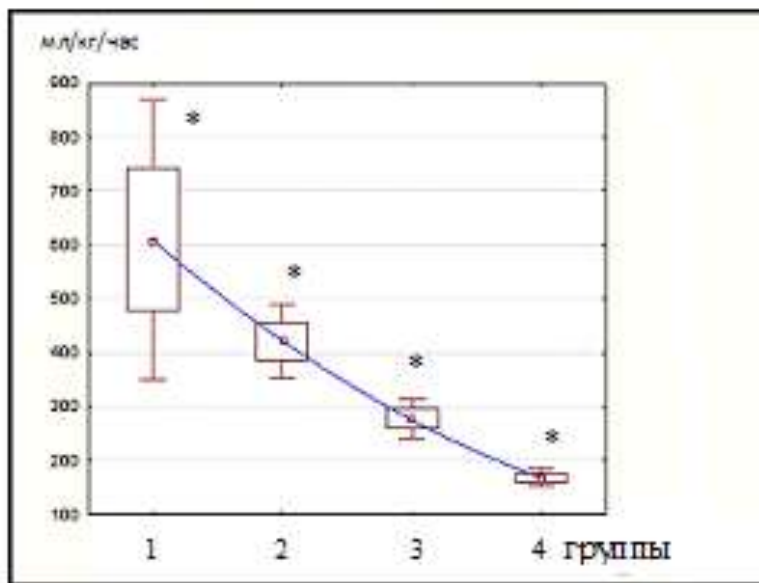


Рис. 24. Средние значения ($M \pm \sigma$) расхода Кс (мл/кг/час) на этапе поддержания анестезии; * - $p < 0,05$ в межгрупповом сравнении.

Причиной большего расхода Кс у детей младшего возраста, по сравнению со старшими, (в расчете на массу и час анестезии) является не только большая потребность младших детей в O_2 , и соответственно Кс, но и длительность анестезий.

Длительность анестезий в исследуемых группах и расход Кс представлены, в таблице 9.

Таблица 9

Длительность анестезий и расход ксенона в группах ($M \pm \sigma$).

Группы	Кол-во анестезий	Средняя продолжительность анестезии (ч)	Расход Кс мл/кг/час
1	24	$1,2 \pm 1,0$	609 ± 300
2	29	$1,2 \pm 0,7$	420 ± 187
3	59	$1,4 \pm 1,2$	227 ± 69
4	97	$1,9 \pm 2,6$	167 ± 78
Итого / среднее	209	$1,6 \pm 1,9$	335 ± 158

Из представленной таблицы 9 видно, что расход Кс уменьшается с увеличением возраста детей и с увеличением продолжительности анестезий. Если в 1 и 2 группах оперативные вмешательства по продолжительности были одинаковы (1 гр. $1,2 \pm 1,0$ ч; 2 гр. $1,2 \pm 0,7$ ч), то по расходу Кс в 1 группе он был статистически достоверно выше ($p < 0,05$) на 31%, по сравнению со 2 группой (1 гр. 609 ± 300 мл/кг/час; 2 гр. 420 ± 187 мл/кг/час).

Наиболее продолжительными были операции в 3 и 4 группах ($1,4 \pm 1,2$ ч и $1,9 \pm 2,6$ ч, соответственно). Расход Кс у детей 3 группы (227 ± 69 мл/кг/час) был статистически достоверно ниже на 62%, по сравнению с анестезиями в 1 группе, и на 45% ниже, чем во 2 группе ($p < 0,05$). Наименьший расход Кс оказался в 4 группе (167 ± 78 мл/кг/час), где анестезии были наиболее продолжительными. Показатель расхода Кс в 4 группе был статистически достоверно ниже, по сравнению с расходом в 1 группе на 72%, со 2 группой - на 60% и на 26% ниже, чем в 3 группе ($p < 0,05$).

Важным моментом при поддержании ксеноновой анестезии является поддержание целевой концентрации Кс в НДС, которая в наиболее травматичные моменты операции должна составлять 60% - 70%. Результаты исследования по поддержанию концентрации Кс в НДС во время основных периодов анестезии (4 - 7 этап) в исследуемых группах представлены в рисунках 25 - 28.

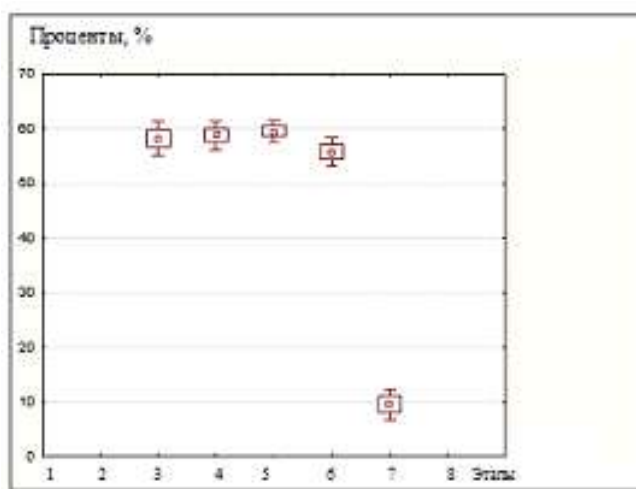


Рис. 25. Средние значения ($M \pm \sigma$) концентрации Кс (проценты) на этапах исследования анестезии у детей 1 группы.

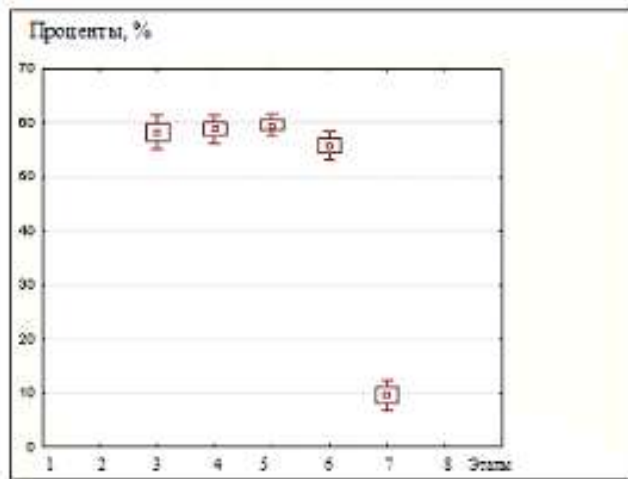


Рис. 26. Средние значения ($M \pm \sigma$) концентрации Кс (проценты) на этапах исследования анестезии у детей 2 группы.

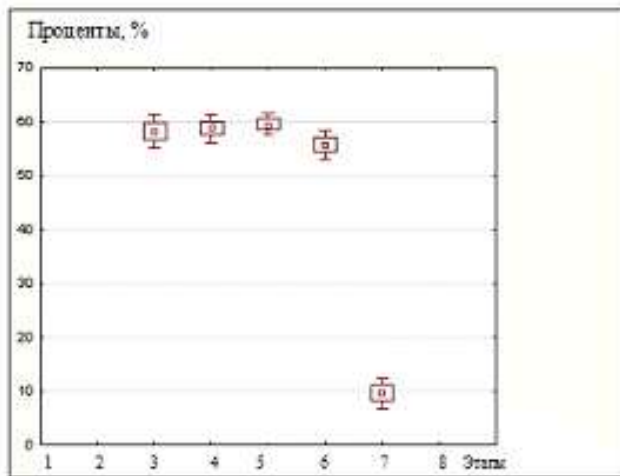


Рис. 27. Средние значения ($M \pm \sigma$) концентрации Кс (проценты) на этапах исследования анестезии у детей 3 группы.

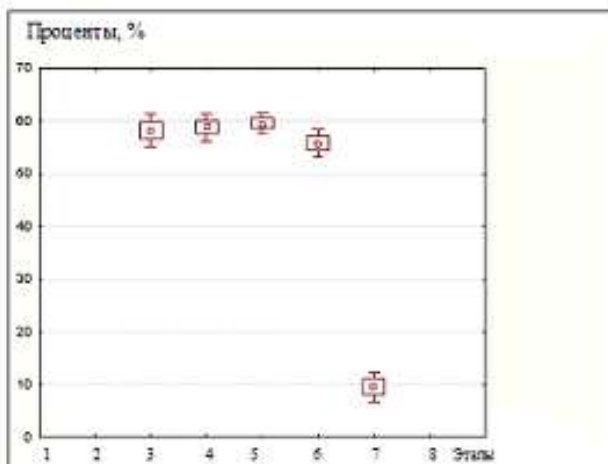


Рис. 28. Средние значения ($M \pm \sigma$) концентрации Кс (проценты) на этапах исследования анестезии у детей 4 группы.

Концентрация Кс в графиках появляется с 3 этапа исследования анестезии, так как 1 этап – индукции, 2 этап – денитрогенизации. Начиная с 3 этап происходит насыщение Кс, а на протяжении 4, 5 и 6 этапов поддерживается концентрация в НДС от 65% до 50%. Как видно на представленных графиках (рисунок 25, 26, 27, 28), к концу периода насыщения у детей всех групп концентрация Кс достигает 60% (1 гр. - $58,2 \pm 6,7\%$; 2 гр. – $60,0 \pm 3,7\%$; 3 гр. – $59,7 \pm 4,2\%$; 4 гр. – $59,2 \pm 3,6\%$). На протяжении хирургических этапов (4, 5 и 6) от разреза кожи до её ушивания отмечается тенденция к снижению концентрации Кс (1 гр. - с $58,8 \pm 5,5\%$ до $55,8 \pm 5,3\%$; 2 гр. - с $59,4 \pm 3,9\%$ до $56,2 \pm 3,9\%$; 3 группа от $60,0 \pm 4,5\%$ до $55,9 \pm 5,9\%$; 4 гр. с $58,4 \pm 4,4\%$ до $55,0 \pm 4,9\%$).

Таким образом, после достижения целевой концентрации ксенона к 4 этапу анестезии, не зависимо от возраста ребенка, во всех группах, во время хирургических этапов (4, 5, 6 этап) без статистически значимой разницы отмечается снижение концентрации инертного газа, что связано с накоплением «третьего газа» - азота. Поддержание целевой концентрации ксенона является не простой задачей для анестезиолога и при длительных операциях (более 1,5 – 2,0 ч) требуется проведение повторной денитрогенизации (для «вымывания» азота) и повторного насыщения ксеноном.

3.3.2 Расход фентанила при анестезии ксеноном у детей

Проведенные анестезии в варианте моноанестезия Кс показали, что при выполнении плановых операций у детей (грыжесечение, водянка яичка и т.д.) отмечается недостаточная аналгезия. При операциях с умеренной травматичностью (грыжесечение, операция Иванисевича, разобщение водянки яичка) при концентрации Кс в НДС 65% (и даже 70%), дети реагировали учащением дыхания, артериальной гипертензией и тахикардией, ИП снижался и был менее 1,0. Данные признаки свидетельствовали о недостаточном аналгетическом компоненте анестезии. Внутривенное дробное введение фентанила позволяло нивелировать данные вегетативного проявления и закончить

без осложнений оперативное вмешательство. При проведении дальнейших исследований, задачей было - определить необходимую дозу фентанила для обеспечения адекватной аналгезии во время проведения комбинированной анестезии с использованием Кс.

При вводной анестезии доза фентанила во всех группах была одинаковой и составила в среднем от 3,0 до 3,5 мкг/кг. Однако, при поддержании комбинированной анестезии Кс, доза вводимого фентанила в группах различалась. Показанием к его введению были признаки недостаточного обезболивания (артериальная гипертензия, тахикардия, снижение ИП менее 1,0). Средний суммарный расход фентанила за у всех исследуемых, вошедших в исследование, составил $4,7 \pm 1,2$ мкг/кг/час. При анализе суммарного расхода фентанила в ходе анестезии Кс, была отмечена тенденция к снижению его среднего расхода по мере увеличения возраста детей (1 гр. - $5,3 \pm 3,2$ мкг/кг/час; 2 гр. - $5,2 \pm 3,6$ мкг/кг/час; 3 гр. - $5,0 \pm 3,0$ мкг/кг/час; 4 гр. - $4,2 \pm 2,6$ мкг/кг/час).

Таким образом, при проведении комбинированной эндотрахеальной или ларингомасочной анестезии с использованием ксенона у детей, доза фентанила во время вводной анестезии во всех возрастных группах составляет в среднем от 3,0 до 3,5 мкг/кг, а суммарный расход, также не зависимо от возраста ребенка 4,2 - 5,3 мкг/кг/час.

3.3.3 Расход эсмерона при анестезии ксеноном у детей

При проведении ксеноновой многокомпонентной, сбалансированной анестезии по методике LFA, миоплегия обеспечивалась как на этапе вводной анестезии, так и во время её поддержания мышечным релаксантом - эсмероном (рокурония бромид). Данный препарат является недеполяризующим быстродействующим миорелаксантом, средней продолжительности действия. Для интубации во всех возрастных группах эсмерон использовался в дозе 0,6 мг/кг, через 60 секунд после внутривенного введения создавались условия (полной мышечной атонии) для интубации ребенка. Средний расход эсмерона при

проведении комбинированной анестезии Кс не имел статистически достоверных различий в группах: в 1 гр. – $0,45 \pm 0,15$ мг/кг/час; 2 гр. – $0,44 \pm 0,21$ мг/кг/час; 3 гр. – $0,54 \pm 0,32$ мг/кг/час; 4 гр. – $0,53$ мг/кг/час. При этом обращает на себя внимание снижение расхода эсмерона более чем на 15% при анестезиях в 1 и 2 группах, по сравнению с анестезиями в 3 и 4 группах. Хотя согласно инструкции по применению препарата, у взрослых продолжительность релаксации и период восстановления нервно-мышечной проводимости длиннее, по сравнению с детьми, соответственно расход эсмерона должен быть меньше. Причиной меньшего расхода эсмерона у детей 1 и 2 группы связано с присутствием в НДС Се, который пролонгирует нервно-мышечный блок и восстановление проводимости.

Таким образом, комбинированная анестезия с применением Кс в концентрации 60 – 65% не оказывает влияния на восстановление нервно-мышечной проводимости, вызванной эсмероном, так как дозы релаксанта используемые в ходе анестезии, и время восстановления нервно-мышечного блока соответствуют инструкции, заявленной от производителя. Присутствие севофлюрана в НДС без статистически значимой разницы позволяет снизить расход эсмерона.

ГЛАВА 4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ

Учитывая многокомпонентность и сбалансированность комбинированной анестезии Кс у детей, для оценки её эффективности исследовались три основных компонента: седация, аналгезия и влияние на гемодинамику.

4.1 Оценка глубины седации при комбинированной анестезии ксеноном

Одним из главных лечебных эффектов медицинского Кс является седация. Подтверждением тормозящего влияния Кс на NMDA рецепторы и слабого воздействия его на ГАМК рецепторы, является изменение БИС индекса, который характеризует седативное действие анестетика. В доступной литературе нет однозначного мнения в отношении информативности различных методов контроля седативного действия Кс при моноанестезии. Оценка уровня сознания с помощью БИС мониторинга при анестезиях Кс у детей в доступной нам литературе не встречалось. Имея многолетний опыт контроля уровня сознания с помощью БИС при различных видах анестезий, в клинике было проведено исследование по оценке уровня сознания с помощью данного метода при анестезиях Кс у детей.

БИС индекс исследовался на всех этапах анестезии Кс, начиная с момента укладки ребенка на операционный стол и заканчивая послеоперационным периодом.

На 1 этапе исследования значения БИС индекса регистрировались у детей до выполнения премедикации, сразу после поступления ребенка в операционную. Результаты исходных значений БИС индекса на 1 этапе исследования в группах представлены в таблице 10.

Таблица 10

Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) в группах на 1 этапе исследования

Значения БИС						
Группа	Кол-во пациентов	Среднее	Стандартная девиация	Медиана	Процентили	
					25%	75%
1	16	97,4	1,1	98,0	97,0	98,0
2	24	95,8	7,7	98,0	96,0	98,0
3	48	96,0	9,5	98,0	96,0	98,0
4	88	96,4	8,5	98,0	97,0	98,0
всего	176	96,3	8,3	98,0	97	98,0

Проведенный дисперсионный анализ значений БИС индекса у детей на 1 этапе исследования показал, что статистически значимых различий в значениях, у детей в исследуемых группах нет (таблица 10). Для лучшей иллюстрации значения БИС индекса представлены в коробочном графике (рисунок 29).

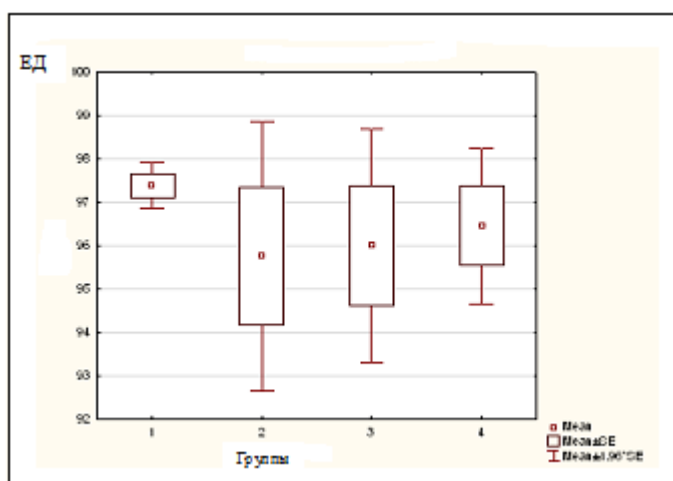


Рис. 29. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 1 этапе исследования в группах с 95% доверительным интервалом.

На представленном графике (рисунок 29) видно, что на 1 этапе исследования статистически значимых различий в значениях БИС индекса с 95% доверительным интервалом не выявлено. В среднем БИС индекс на 1 этапе исследования составил $96,3 \pm 8,3$ ЕД. На снижение БИС до 92 – 93 ЕД влиял только дормикум в дозе 0,3 мг/кг, который использовался в премедикации у детей

с неуравновешенной психикой (2, 3 и 4 группа), чем и обусловлен большой разброс данных в их популяции.

Во время 2 этапа исследования у детей 1 и 2 группы индукция проводилась ингаляционно-масочным способом Се, а в 3 и 4 группе внутривенно гипнотиком ультракороткого действия – пропофолом. Результаты исследования БИС индекса на 2 этапе представлены на рисунке 30.

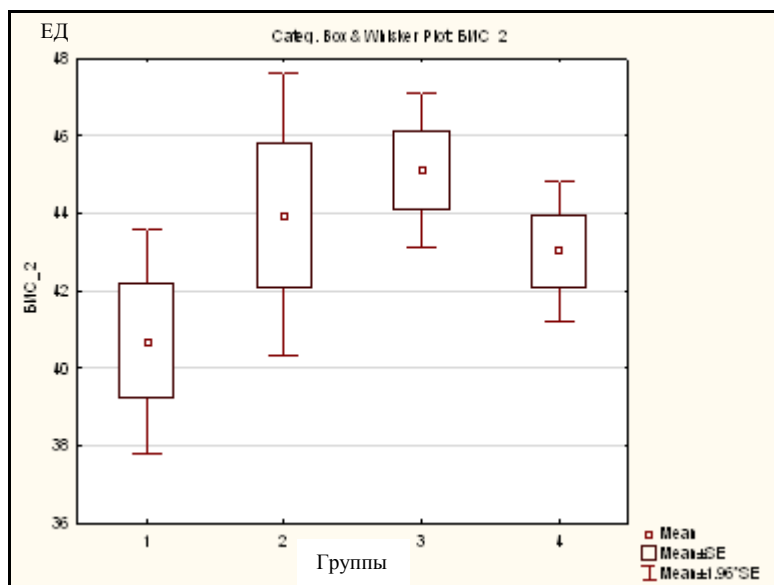


Рис. 30. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 2 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

Как видно на графике (рисунок 30), значения БИС индекса во всех группах после проведенной индукции соответствовали глубокому медикаментозному сну и не имели статистически значимых различий. Клинически, перед интубацией у детей всех групп, была хирургическая стадия анестезии III₁₋₂ (по Гведелу). Наибольшая глубина седации по данным БИС была у детей 1 группы - $40,7 \pm 6,1$ ЕД, где индукция проводилась ингаляционно Се. Это было связано с пункцией вены, которая у младенцев выполнялась под общей анестезией, так как была продолжительной и травматичной. Во 2, 3 и 4 группе БИС индекс был несколько выше, чем в 1 группе ($44,0 \pm 8,9$ ЕД; $45,1 \pm 7,1$ ЕД и $43,0 \pm 8,6$ ЕД, соответственно), но также соответствовал необходимым значениям (40 – 60 ЕД). После проведенной индукции у детей всех групп исчезал ресничный, роговичный и глотательный рефлекс, глазные яблоки располагались по центру,

зрачки были узкие, дыхание ровное, мышечный тонус был снижен, а у детей 1 и 2 группы отсутствовала реакция на установку венозного катетера. Адекватная индукция позволяла без сложностей, в условиях миоплегии, осуществить интубацию трахеи.

Изменения БИС индекса на 3 этапе исследования, что соответствовало денитрогенизации и насыщению Кс представлены на рисунке 31.

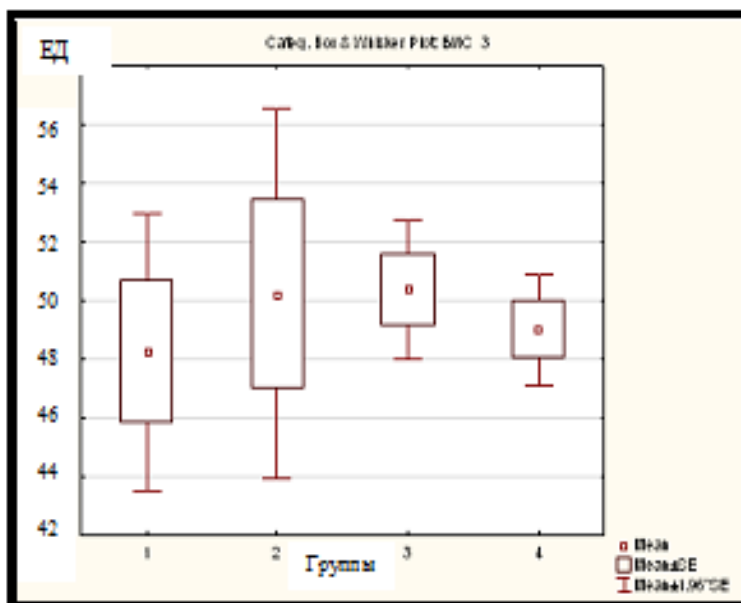


Рис. 31. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 3 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

Как видно на коробочном графике (рисунок 31), значения БИС индекса во время денитрогенизации и насыщения Кс не имеют статистически значимых различий во всех группах и соответствуют необходимой глубине седации. Наибольший разброс значений зарегистрирован в 1 и 2 группе, где индукция проводилась ингаляционно Се, а наименьший в 3 и 4 группе, после индукции пропофолом. Не смотря на большой разброс данных БИС индекса в 1 группе ($48,2 \pm 9,9$ ЕД), во 2 группе ($50,2 \pm 15,1$ ЕД), клинически глубина седации у них была более глубокой, по сравнению с детьми 3 группы ($50,3 \pm 8,0$ ЕД) и 4 группы ($49,0 \pm 9,0$ ЕД). У детей в 3 и 4 группе в случае удлинения времени денитрогенизации до 8 - 10 мин, БИС индекс отставал от клинической картины седации. Возникла ситуация, когда при значениях БИС индекса менее 60 ЕД, дети открывали глаза, появлялась тахикардия и артериальная гипертензия, что свидетельствовало о

пробуждении детей и требовало повторного введения пропофола. Время отставания значений «пробуждения - БИС» - более 70 ЕД, от клиники пробуждения было 15- 20 сек. Причиной отставания БИС от клинической картины пробуждения и вегетативных признаков, является техническая задержка, в результате обработки данных, и их усреднения в аппаратных модулях, а также инертные свойства газа [105, 255]. У детей 1 и 2 группы, клинических признаков пробуждения на 3 этапе исследования не отмечалось.

На 4 этапе исследования концентрация Кс в НДС была максимальной - 60% - 65%, что позволяло начать операцию - разрез кожи. Сравнительный анализ средних значений БИС на данном этапе представлен на рисунке 32.

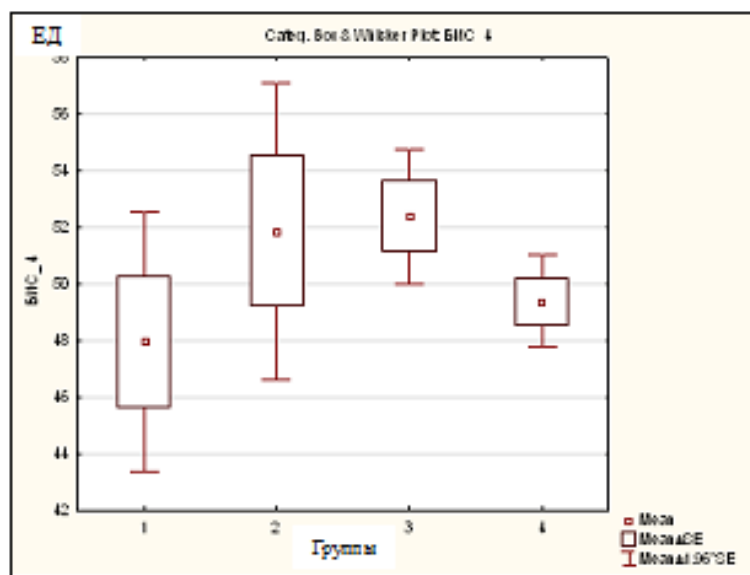


Рис. 32. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 4 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

На представленном графике (рисунок 32) видно, что при концентрации Кс 60 – 65% во время разреза кожи, значения БИС индекса во всех группах не имели статистически значимых различий (1 группа – $47,9 \pm 9,9$; 2 группа – $51,9 \pm 12,5$; 3 группа – $52,4 \pm 8,2$; 4 группа – $49,4 \pm 7,7$). При данных значениях БИС индекса клинически глубина седации соответствовала хирургической стадии анестезии III₁₋₂.

Таким образом, при проведении комбинированной анестезии Кс, на 4 этапе исследования, у детей независимо от возраста, на высоте концентрации

анестетика 60 – 65%, величина БИС индекса была сопоставима с клинической картиной хирургической стадией анестезии III₁₋₂ и соответствовала требованиям адекватной седации.

Наиболее длительным и сложным по поддержанию глубины седации был 5 этап исследования, в который входили наиболее травматичные моменты операции. Результаты исследования БИС на данном этапе представлены на рисунке 33.

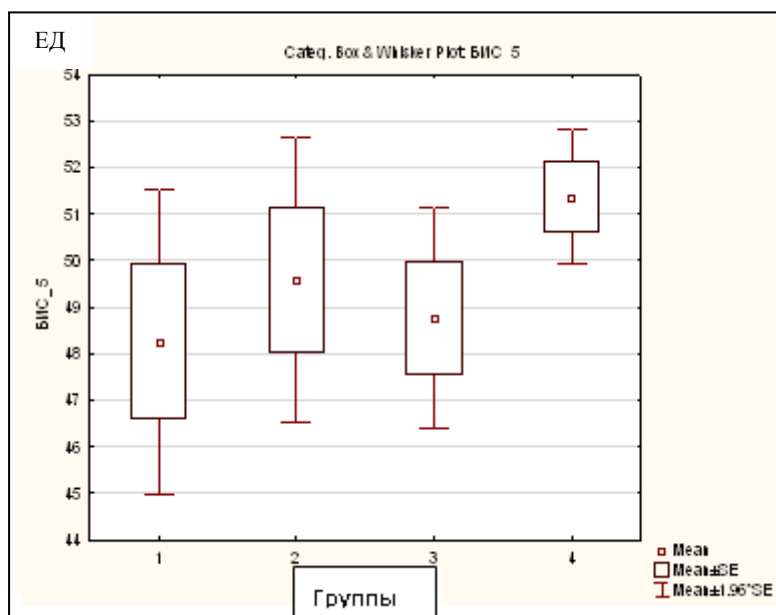


Рис. 33. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 5 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

Как видно на представленном графике (рисунок 33), значения БИС на 5 этапе исследования в группах, не имеют статистически значимых различий. БИС индекс соответствует достаточной глубине седации и не выходит за пределы рекомендуемых значений (40 - 60 ЕД): 1 группа – $48,3 \pm 8,0$; 2 группа – $49,6 \pm 8,4$; 3 группа – $48,8 \pm 9,3$; 4 группа – $51,4 \pm 7,2$. Значения БИС индекса на данном этапе соответствовали клинике глубокого медикаментозного сна, что клинически было сопоставимо с хирургической стадией анестезии III₁₋₂ по А.Гведеу. Несмотря на средние значения БИС индекса в группах, поддержание необходимой седации на 5 этапе, является не простой задачей для анестезиолога. На данном этапе, через 1,5 – 2 часа анестезии отмечается снижение концентрации Кс до 55%,

причиной этого является описанный в литературе феномен «накопления третьего газа» - азота. Накопление в НДС азота, приводит к снижению концентрации Кс и пробуждению ребенка вовремя операции. При снижении БИС индекса до 55 ЕД, больному проводится повторная денитрогенизация, а затем насыщение Кс под «прикрытием» ингаляционного (Се) или внутривенного гипнотика (пропофол). В период повторной денитрогенизации и насыщения Кс, который продолжается не более 12 - 15 минут, необходимо контролировать глубину седации по БИС индексу и при необходимости углублять её. Инертность газа позволяет не только быстро насыщать им организм, но и управлять концентрацией в ходе проведения анестезии.

Таким образом, величина БИС индекса на 5 этапе исследования, не зависимо от возраста ребенка, при концентрации Кс 55 – 65%, соответствовала необходимым значениям (40 – 60 ЕД) и была сопоставима с клиникой хирургической стадии анестезии III₁₋₂. Более того, снижение концентрации Кс до 55% и ниже, повышение БИС индекса до 60 ЕД и выше в совокупности с тахикардией и артериальной гипертензией свидетельствует о пробуждении больного и косвенно указывает на «накопления третьего газа».

Заключительным этапом оперативного вмешательства является 6 этап исследования – ушивание кожи. Он не отмечается травматичностью и допускает снижение концентрации Кс до 50 - 55%. Результаты исследования БИС на 6 этапе исследования представлены на рисунке 34.

На представленном графике (рисунок 34) видно, что значения БИС на 6 этапе в целом выше ($55,5 \pm 8,5$ ЕД), чем на предыдущем этапе ($50,0 \pm 8,2$ ЕД). Повышение БИС на данном этапе во всех группах, без статистически значимой разницы свидетельствует о снижении глубины медикаментозного сна: 1 группа – $53,9 \pm 10,1$ ЕД; 2 группа – $55,5 \pm 9,3$ ЕД; 3 группа – $55,8 \pm 7,6$ ЕД; 4 группа – $55,7 \pm 8,4$ ЕД. Причиной повышение величины индекса, является концентрация Кс, которая снижается анестезиологом на данном этапе до 50 - 55%.

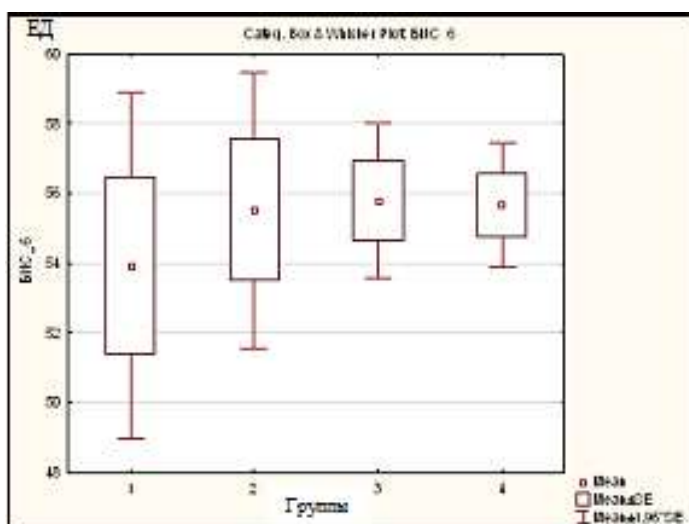


Рис. 34. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 6 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

На данном этапе не требуется углубление анестезии, поскольку ушивание кожи наименее травматичный момент оперативного вмешательства и больной планово готовится к окончанию анестезии. При концентрации Кс 50 - 55%, БИС индекс повышается до 60 ЕД и выше, но при этом у больных нет вегетативных проявлений, свидетельствующих о боли, что позволяет спокойно завершить операцию (ушивание кожи).

Таким образом, на 6 этапе исследования, во всех исследуемых группах глубина седации по поданным БИС индекса соответствовала требуемым значениям (40 – 60 ЕД) и соответствовала в среднем $55,5 \pm 8,5$ ЕД, что клинически соответствовало хирургической стадией анестезии III_1 , и была достаточной для ушивания кожи.

В задачи проводимого исследования входило определение значений БИС индекса, при которых можно было экстубировать больного. Значения БИС на 7 этапе соответствуют окончанию анестезии – экстубации, представлены на рисунке 35.

Из графика (рисунок 35) видно, что значения БИС индекса во время экстубации были в среднем $73,8 \pm 3,9$ ЕД. При межгрупповом сравнении средние значения БИС индекса в 1 и 2 группах без статистически значимой разницы были

ниже ($72,8 \pm 3,3$ ЕД и $72,9 \pm 3,7$ ЕД, соответственно) чем в 3 и 4 группе ($74,1 \pm 4,1$ ЕД и $74,0 \pm 4,0$ ЕД, соответственно).

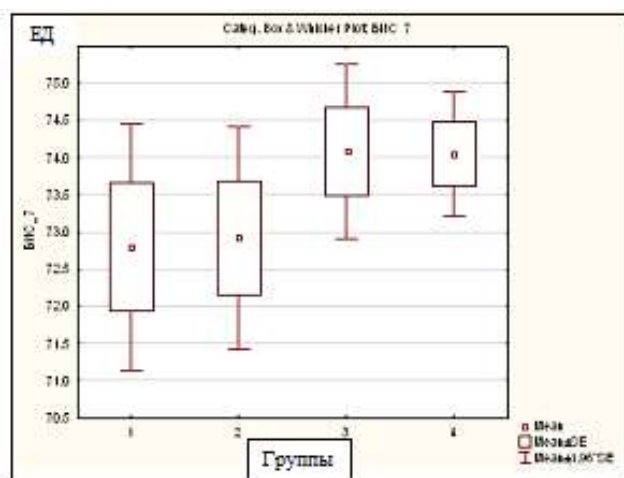


Рис. 35. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 7 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

Отличительная особенность пробуждения при анестезии Кс — это быстрота и спокойствие ребенка. У детей 1 и 2 группы восстановление сознания было более длительным, что соответствовало значениям БИС, дети были более сонливы и спокойны. В 3 и 4 группе пробуждение было более быстрым, чем в 1 и 2 группе, даже «стремительным», а БИС индекс мог отставать от клинической картины пробуждения. Не соответствие значений БИС с клинической картиной пробуждения, было связано с технической задержкой сигнала БИС и инертными свойствами анестетика. Аппаратная задержка сигнала БИС индекса связана с тем, что при разработке аппарата, модель обработки сигнала ЭЭГ отработывалась на неинертных анестетиках (тиопентал – натрия, гексенал и т.д.), поэтому при работе с инертными анестетиками случается отставание сигнала от клинической картины пробуждения.

Таким образом, у детей 1 и 2 группы (от 1 года до 7 лет) средние значения «БИС индекса пробуждения» соответствуют в среднем 72 ЕД, а в 3 и 4 группе (от 7 лет до 18 лет) – 74 ЕД. Если в 1 и 2 группе «БИС индекс пробуждения» соответствует клинической картине пробуждения, то в 3 и 4 он мог отставать от клинических признаков пробуждения. Поэтому у детей в 1 и 2 группы при

экстубации следует ориентироваться на клинические признаки и «БИС индекса пробуждения», а в 3 и 4 группе только на клиническую картину. Более длительное пробуждение у детей до 7 лет, было связано с присутствием в НДС севофлюрана на протяжении всей анестезии. В 3 и 4 группе пробуждение было всегда быстрым и это было связано с физико-химическими свойствами инертного газа, низким коэффициентом растворимости кровь/газ [102, 167, 257, 258].

На 8 этапе исследования, что соответствовало ближайшему послеоперационному периоду, также проводилась оценка БИС индекса, результаты проведенного исследования представлены на рисунке 36.

На представленном графике (рисунок 36) видно, что после окончания анестезии значения БИС индекса в исследуемых группах варьируют в диапазоне от 90 до 92 ЕД (в среднем $90,6 \pm 5,0$) без статистически значимой разницы. Клинически у всех детей, в течение наблюдаемого часа, было ясное сознание, они были контактные, спокойные, без признаков ажитации, выполняли команды и не требовали дополнительного обезболивания.

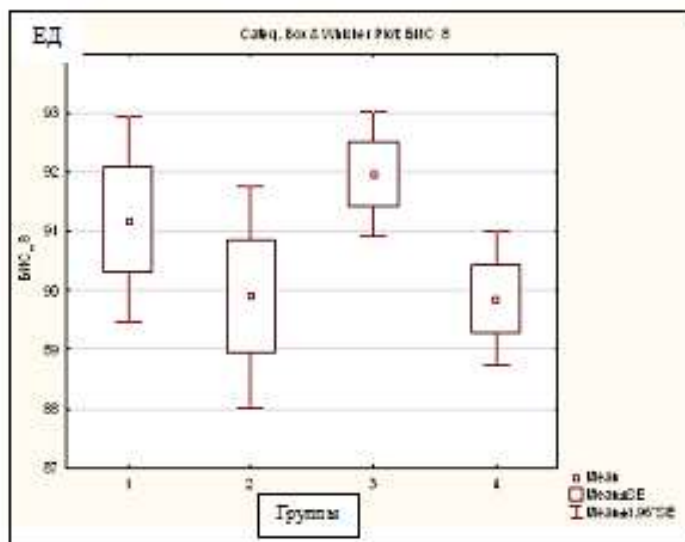


Рис. 36. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на 8 этапе исследования с 95% доверительным интервалом.

Плановое обезболивание в послеоперационном периоде детям во всех возрастных группах требовалось только через 3-5 часов после окончания анестезии.

Таким образом, у детей 1 и 2 группы БИС индекс на всех этапах исследования соответствует клинической оценке уровня сознания и медикаментозного сна, а у детей в 3 и 4 группы значения БИС могут отставать от клинической картины медикаментозного сна в период индукции и пробуждения больного, а при поддержании анестезии соответствует клинической картине глубины седации.

4.1.1 Именение БИС индекса при проведении комбинированной анестезии ксеноном

Для изучения возрастных особенностей глубины седации при комбинированной анестезии Кс использовался дисперсионный анализ средних значений БИС на этапах исследования в группах. Результаты дисперсионного анализа повторных изменений ANOVA по Фридману на этапах исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11

Дисперсный анализ повторных изменений ANOVA по Фридману с коэффициентом конкордации у детей 1 группы ($M \pm m$).

Группы	Этапы исследования							
	1 ($M \pm m$)	2 ($M \pm m$)	3 ($M \pm m$)	4 ($M \pm m$)	5 ($M \pm m$)	6 ($M \pm m$)	7 ($M \pm m$)	8 ($M \pm m$)
1 гр. ($r=0,8$)	97,3 $\pm$ 1,1	40,6 $\pm$ 6,3	47,4 $\pm$ 10,4	48,0 $\pm$ 11,3	46,5 $\pm$ 8,8	52,7 $\pm$ 10,2	72,6 $\pm$ 3,4	91,9 $\pm$ 4,1
2 гр. ($r=0,8$)	95,3 $\pm$ 8,4	44,3 $\pm$ 9,5	50,3 $\pm$ 15,8	53,0 $\pm$ 12,2	48,1 $\pm$ 8,7	55,9 $\pm$ 9,3	72,7 $\pm$ 3,8	89,6 $\pm$ 5,1
3 гр. ($r=0,7$)	95,6 $\pm$ 10,0	44,7 $\pm$ 7,4	50,3 $\pm$ 8,1	52,3 $\pm$ 8,3	48,9 $\pm$ 9,3	55,9 $\pm$ 7,6	74,2 $\pm$ 4,2	91,5 $\pm$ 4,5
4 гр. ($r=0,8$)	96,3 $\pm$ 8,8	43,1 $\pm$ 8,7	49,1 $\pm$ 8,8	49,5 $\pm$ 7,7	51,5 $\pm$ 7,3	55,7 $\pm$ 8,6	74,1 $\pm$ 4,0	89,8 $\pm$ 5,7

Примечание: r – коэффициент конкордации.

Из таблицы 11 видно, что коэффициент конкордации во всех исследуемых группах высокий ($r = 0,7 - 0,8$), что свидетельствует о связанности значений БИС индекса предыдущего этапа с последующим.

Для более наглядной иллюстрации изменений БИС на этапах исследования в каждой возрастной группе, с учетом данных таблицы 11, были построены коробочные графики динамики индекса по ходу анестезии Кс. На рисунке 37 представлена динамика средних значений БИС индекса на этапах исследования у детей 1 группы.

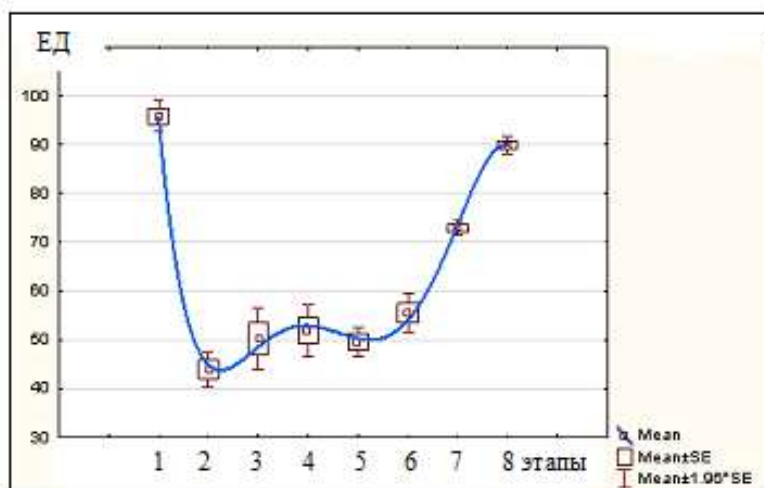


Рис. 37. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) у детей 1 группы на этапах исследования с 95% доверительным интервалом.

Согласно данным таблицы 11 и рисунку 37 видно, что средние значения БИС значительно различаются между этапами. Как показал дисперсный анализ повторных изменений ANOVA по Фридману, изменения БИС индекса носят статистически значимые различия ($p < 0,05$). Для изучения выявленных различий БИС индекса использовался тест Tukey HSD на этапах исследования (таблица 12).

Из представленной таблицы 12 видно, что средние значения БИС 1 этапа исследования ($97,3 \pm 1,1$ ЕД) статистически достоверно различаются от средних значений 2, 3, 4, 5 и 6 этапов ($p < 0,00017$). Статистически достоверная разница в средних значениях БИС индекса обусловлена тем, что если на 1 этапе ребенок был в сознании, то начиная со 2 по 6 этап исследования, ребенок находился под влиянием анестетиков. На 2 и 3 этапе исследования у детей 1 группы необходимость в медикаментозном сне была продиктована выполнением травматичных манипуляций (пункция вены, вводная анестезия), а 4, 5 и 6 этапе проведением операции.

Таблица 12

Тест Tukey (HSD) сравнения средних значений БИС индекса ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 1 группы.

	Ср. значения БИС индекса на этапах исследования (строка)							
	97,3±1,1	40,6±6,3	47,4±10,4	48,0±11,3	46,5±8,8	52,7±10,2	72,6±3,4	91,9±4,1
Этапы (столбец)	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,432
2	0,00017*		0,155	0,086	0,301	0,00017*	0,00017*	0,00017*
3	0,00017*	0,155		0,999	0,999	0,432	0,00017*	0,00017*
4	0,00017*	0,086	0,999		0,999	0,598	0,00017*	0,00017*
5	0,00017*	0,301	0,999	0,999		0,245	0,00017*	0,00017*
6	0,00017*	0,00017*	0,432	0,598	0,245		0,00017*	0,00017*
7	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*		0,00017*
8	0,432	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	0,00017*	

Примечание: 0,00017* - различие статистически достоверное при сравнении средних значений БИС индекса этапов «столбца» со средними значениями БИС индекса этапов «строки».

По данным разработчиков БИС монитора и исследователей, оптимальными значениями БИС индекса при эндотрахеальной сбалансированной анестезии, являются значения 40 - 60 ЕД. Согласно таблице 12, об адекватности седации на 2 и 3 этапе позволяют судить средние значения БИС индекса ($40,6 \pm 6,3$ и $47,4 \pm 10,4$ ЕД соответственно), которые были статистически достоверно ($p < 0,00017$) ниже чем на 1 этапе, но не отличались от средних значений 4, 5 и 6 этапов ($48,0 \pm 11,3$; $46,5 \pm 8,8$ и $52,7 \pm 10,2$ ЕД, соответственно). Глубину седативного компонента анестезии Кс на 2 и 3 этапах в 1 группе обеспечивалась ингаляционно Се. Но начиная с 4 по 6 этап исследования Се отключался, а глубина седации поддерживалась Кс в концентрации от 60 до 65%. Кс позволял поддерживать медикаментозный сон на 4, 5 и 6 этапе на необходимом уровне ($48,0 \pm 11,3$ ЕД; $46,5 \pm 8,8$ ЕД; $52,7 \pm 10,2$ ЕД, соответственно). Помимо

аппаратной оценки медикаментозного сна, проводилась клиническая оценка анестезии, глубина которой соответствовала хирургической стадии III₁₋₂ (по А. Гведелу).

На 7 этапе исследования концентрация Кс не превышает 10%, средние значения БИС индекса повышаются до $72,6 \pm 3,4$ ЕД. У ребенка в данный момент появляется адекватное самостоятельное дыхание, признаки сознания и восстанавливается мышечный тонус, что позволяет его экстубировать. Несмотря на высокий БИС индекс ($72,6 \pm 3,4$ ЕД), который статистически достоверно ($p < 0,00017$) был выше хирургических этапов, у детей сохранялась неглубокая седации. Этап пробуждения у детей 1 группы характеризуется быстротой восстановления сознания, отсутствием ажитации, что выгодно отличает анестезию Кс, от других ингаляционных анестезий (галотан, севофлуран, изофлуран).

На 8 этапе исследования средние значения БИС индекса составляют $91,9 \pm 4,1$ ЕД, не имея статистически значимых различий с 1 этапом, при этом клинически у детей было ясное сознание.

Таким образом, на основании проведенного дисперсионного анализа выявлено, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% обеспечивает детей 1 группы необходимой глубиной седации на всех этапах анестезии (БИС индекс от 40 до 60 ЕД), средние значения БИС индекса $72,6 \pm 3,4$ ЕД свидетельствуют о пробуждении больного, что позволяет его экстубировать, в послеоперационном периоде индекс повышается до $91,9 \pm 4,1$ ЕД, что свидетельствует о восстановлении ясного сознания.

Для анализа динамики БИС индекса при комбинированной анестезии Кс у детей 2 группы был построен коробочный график с изменениями значений индекса на этапах исследования (рисунок 38).

Как видим на коробочном графике (рисунок 38) средние значения БИС индекса во 2 группе, как и в предыдущей напоминают букву «W» и значительно различаются между этапами.

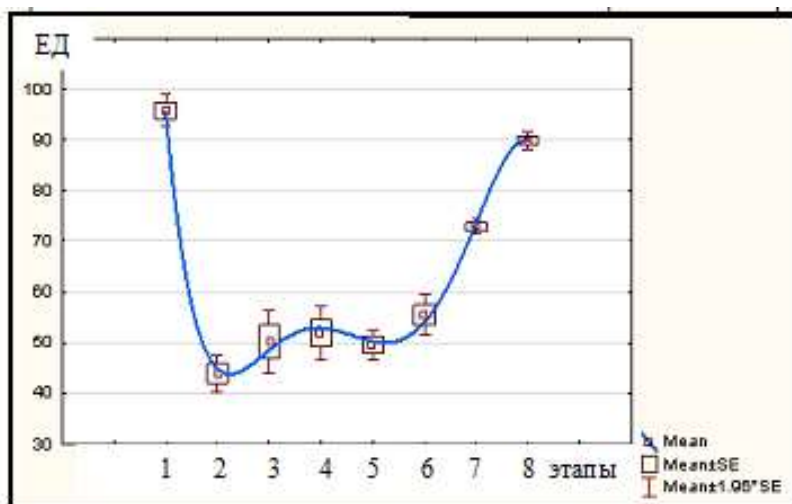


Рис. 38. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) у детей 2 группы на этапах исследования с 95% доверительным интервалом.

Проведенный дисперсный анализ повторных изменений ANOVA по Фридману показал, что средние значения БИС на 2, 3, 4, 5 и 6 этапах исследования статистически достоверно различаются по сравнению со значениями индекса на 1, 7 и 8 этапах ($p < 0,05$). Для изучения выявленных различий БИС индекса у детей 2 группы был проведен тест Tukey HSD на этапах исследования анестезии (таблица 13).

Из представленной таблицы 13 видно, что средние значения БИС индекса 1 этапа ($95,3 \pm 8,4$ ЕД) соответствуют ясному сознанию и статистически достоверно различаются от средних значений на 2, 3, 4, 5, 6 и 7 этапов исследования ($p < 0,0003$). Если статистически значимое снижение значений БИС индекса на 2 этапе, по сравнению с 1 этапом было связано с индукцией Се, то изменения индекса начиная с 3 по 6 этап исследования зависели от концентрации Кс. О достаточной глубине медикаментозной седации в ходе всей анестезии свидетельствуют средние значения БИС индекса с 2 по 6 этап исследования, которые были статистически достоверно ($p < 0,00032$) ниже, чем на 1 этапе и соответствовали требуемой глубине седации при ЭТА (40 – 60 ЕД) (таблица 13).

Определение «БИС индекса пробуждения» на 7 этапе показало, дети при значениях БИС $72,7 \pm 3,8$ ЕД начинают выполнять элементарные команды, поддерживая при этом адекватную спонтанную вентиляцию, что позволяет их экстубировать.

Таблица 13

Тест Tukey (HSD) сравнения средних значений БИС индекса ($M \pm \sigma$) на этапах исследования анестезии у детей 2 группы.

	Ср. значения БИС индекса на этапах исследования (строка)							
	5,3±8,4	4,3±9,5	0,3±15,8	3,0±12,2	8,1±8,7	5,9±9,3	2,7±3,8	9,6±5,1
Этапы столбец	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,534
2	0,00032*		0,155	0,066	0,301	0,00017*	0,00003*	0,00003*
3	0,00032*	0,454		0,986	0,999	0,432	0,00003*	0,00003*
4	0,00032*	0,065	0,999		0,999	0,598	0,00003*	0,00003*
5	0,00032*	0,912	0,999	0,707		0,245	0,00003*	0,00003*
6	0,00032*	0,00217*	0,432	0,975	0,245		0,00003*	0,00003*
7	0,00032*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*		0,00003*
8	0,534	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	

Примечание: 0,00032* и 0,00003* - различие статистически достоверное при сравнении средних значений БИС «столбца» со средними значениями БИС индекса «строки» ($p < 0,00032$ и $p < 0,00003$).

Средние значения БИС индекса на 8 этапе соответствуют $89,6 \pm 5,1$ ЕД, что соответствует легкой медиукаментозной седации, при этом дети находятся в сознании, они спокойные, без ажитации, охотно идут на контакт, что благоприятно сказывается на течение раннего послеоперационного периода.

Таким образом, как показало исследование, проведенное во 2 группе по оценке глубины медикаментозного сна с помощью БИС индекса, комбинированная анестезии Кс в концентрации 60 – 65%, начиная с индукции и до ушивания кожи, обеспечивает детей необходимой глубиной медикаментозного сна, «БИС индексом пробуждения» являются средние значения $72,7 \pm 3,8$ ЕД.

На рисунке 39 представлена динамика средних значений БИС у детей 3 группы на протяжении 8 этапов исследования.

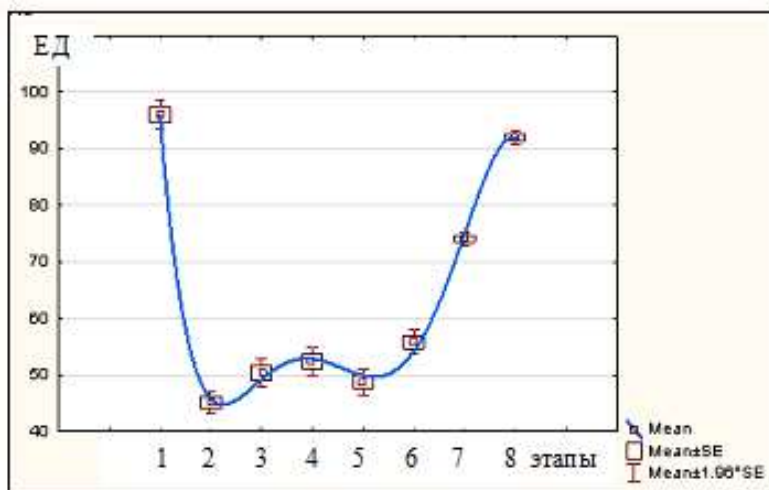


Рис.39. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) у детей 3 группы на этапах исследования с 95% доверительным интервалом.

Как и в предыдущих группах средних значений БИС индекса на этапах исследования в 3 группе выглядит в виде буквы «W» (рисунок 39). По сравнению с 1 этапом, после проведенной внутривенной индукции пропофолом, средние значения БИС на 2 этапе статистически достоверно снижаются с $95,6 \pm 10,0$ ЕД до $44,7 \pm 7,4$ ЕД ($p < 0,0003$). О статистически значимой разнице свидетельствует проведенный тест Tukey HSD представленный в таблице 14.

Согласно рисунку 39 и данным таблицы 14 видно, что на 3 этапе исследования средние значения БИС индекса начинают расти достигая $50,3 \pm 8,1$ ЕД, что статистически достоверно выше, чем на 2 этапе ($p < 0,01$). Повышение БИС индекса на 3 этапе соответствует проведению денитрогенизации и насыщению Кс, и не смотря на повышение соответствовало необходимой медикаментозной седации (40 – 60 ЕД). Параллельно с аппаратной оценкой глубины медикаментозного сна, проводилась клиническая оценка, глубина анестезии в данный момент соответствовала хирургической стадии III₁₋₂ (по А. Гведелу). Во время 4, 5 и 6 этапов анестезии средние значения БИС индекса ($52,3 \pm 8,3$; $48,9 \pm 9,3$; $55,9 \pm 7,6$, соответственно), соответствовали требуемой глубине медикаментозного сна и были сопоставимы с кинической оценкой седации - хирургической стадией III₁₋₂.

Тест Tukey HSD сравнения БИС индекса ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 3 группы.

	Ср. значения БИС индекса на этапах исследования (строка)							
	95,6±10,0	44,7±7,4	50,3±8,1	52,3±8,3	48,9±9,3	55,9±7,6	74,2±4,2	91,5±4,5
Этапы столбец	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,00032*	0,1096
2	0,00032*		0,01221*	0,0001*	0,1783	0,00003*	0,00003*	0,00003*
3	0,00032*	0,0122*		0,9214	0,9833	0,01103*	0,00003*	0,00003*
4	0,00032*	0,00032*	0,9219		0,3743	0,598	0,00003*	0,00003*
5	0,00032*	0,1783	0,9833	0,3747		0,0002*	0,00003*	0,00003*
6	0,00032*	0,00217*	0,0110*	0,3132	0,00027*		0,00003*	0,00003*
7	0,00032*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*		0,00003*
8	0,1096	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	0,00003*	

Примечание: $p < 0,01$ - различие статистически достоверное при сравнении значений БИС столбца со значениями БИС строки.

Анестезия на данных этапах поддерживалась концентрацией Кс (60 – 65%), при этом средние значения БИС индекса не имели статистически значимой разницы (рисунок 38). На заключительных 7 и 8 этапах исследования глубина медикаментозной седации полностью соответствовала клинической картине. На 7 этапе исследования, перед экстубацией концентрация Кс в НДС снижалась ниже 10%, а БИС индекс статистически достоверно ($p < 0,0003$) повышался по сравнению с предыдущими этапами до средних значений $74,2 \pm 4,2$ ЕД. Данные значения БИС индекса соответствовали клинической картине пробуждения ребенка – «БИС индексу пробуждения», дети открывали глаза, выполняли элементарные команды, у них отсутствовала депрессия дыхания, что позволяло провести экстубацию. На 8 этапе, в раннем послеоперационном периоде средние значения БИС индекса статистически достоверно не различались от значений 1 этапа, дети были спокойные, охотно шли на контакт не только с родителями, но и с медицинским персоналом. Отличительной особенностью пробуждения является,

отсутствие ажитации, психомоторного возбуждения и возможность общения с ребенком сразу после экстубации, отсутствие жалоб на боль.

На рисунке 40, представлена динамика средних значений БИС у детей 4 группы.

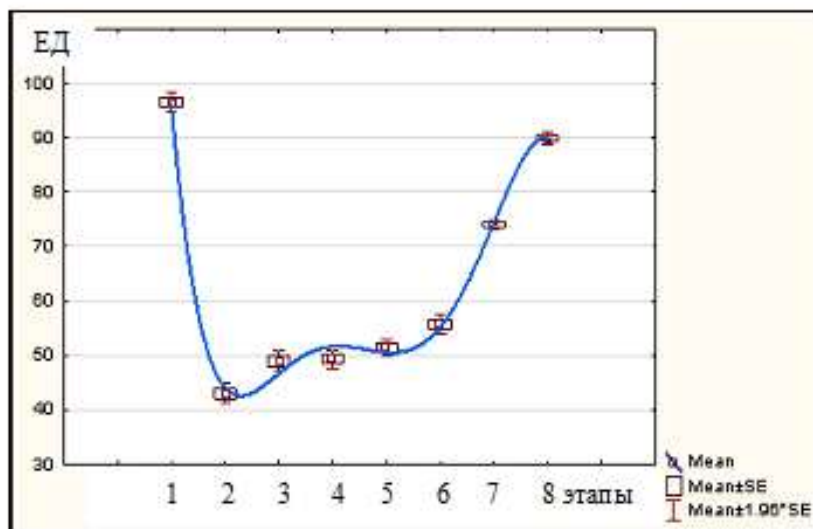


Рис. 40. Средние значения БИС индекса ($M \pm \sigma$) у детей 4 группы на этапах исследования с 95% доверительным интервалом.

Кривая динамики БИС индекса (рисунок 40) у детей 4 группы, мало чем отличается от кривых в предыдущих группах. После проведенной индукции, что соответствует 2 этапу, БИС индекс статистически достоверно ($p < 0,0003$) снижается до $43,1 \pm 8,7$ ЕД, что свидетельствует о глубокой седации после внутривенной индукции пропофолом. После проведенной денитрогенизации и насыщения Кс до концентрации 60 – 65% (3 этап), БИС индекс повышается до $49,1 \pm 8,8$ ЕД, что статистически достоверно ($p < 0,0003$) выше чем на 2 этапе. Значения БИС 2 и 3 этапа совпадали с клинической картиной глубокого медикаментозного сна, что было сопоставимо с хирургической стадией III₁₋₂. Как видно из таблицы 15 и графика (рисунок 39), во время оперативного вмешательства на 4, 5 и 6 этапе БИС индекс ($49,5 \pm 7,7$ ЕД; $51,5 \pm 7,3$ ЕД и $55,7 \pm 8,6$ ЕД, соответственно) не имел статистически значимых различий с 3 этапом. Отсутствие статистически значимых различий в средних значениях БИС индекса

с 2 по 6 этап свидетельствует о достаточной глубине медикаментозного сна как во время индукции, так и в ходе всего оперативного вмешательства.

На 7 этапе (перед экстубацией) был определен «БИС индекс пробуждения», который в 4 группе соответствовал $74,1 \pm 4,0$ ЕД. Ранний послеоперационный период (8 этап) не отличался от предыдущих групп, средние значения БИС индекса и клиническая картина были аналогичными.

Таким образом, по данным БИС мониторинга и клинически комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% в сочетании с фентанилом и мышечными релаксантами обеспечивает детей в период индукции и поддержания анестезии необходимой глубиной медикаментозного сна (БИС индекс 40 – 60 ЕД), не зависимо от возраста ребенка. «БИС индекс пробуждения» у детей в 1 и 2 группе соответствует 72 ЕД, а в 3 и 4 - 74 ЕД.

4.2 Оценка аналгезии при анестезии ксеноном

Оценивая эффективность медицинского Кс, как средства для анестезии в детской хирургии, в исследовании изучались аналгетические свойства инертного газа. Ранее в многочисленных исследованиях, проведенных как у нас в стране, так и за рубежом были продемонстрированы аналгетические свойства Кс. На наш взгляд для изучения аналгетических свойств анестетика, наиболее подходила модель ингаляционной моноанестезии с помощью лицевой маски. Моноанестезия ингаляционными анестетиками широко используемые в педиатрической анестезиологии и составляет до 80% от общего количества проведенных общих анестезий. Её применяют не только при выполнении небольших и непродолжительных операций (грыжесечение, варикоцеле, водянка яичка), но и при выполнении диагностических исследований (КТ, МРТ, ангиографии, эндоскопических исследованиях). Учитывая свойства Кс (аналгезию, инертность, отсутствие биотрансформации, способность быстро насыщать организм и элиминировать и т.д.), он проявляет несомненный интерес в педиатрической анестезиологии не только в стационаре, но и

амбулаторной хирургии «стационаре одного дня». Для изучения анальгетических свойств инертного анестетика в исследовании использовалась моноанестезия Кс при небольших и непродолжительных вмешательствах с помощью лицевой маски по полужакрытому контуру.

4.2.1 Оценка аналгезии при моноанестезии ксеноном

Моноанестезии при непродолжительных, малотравматичных операциях, рассматриваются анестезиологами как «амбулаторные». И соответственно должны отвечать определенным требованиям «амбулаторной хирургии» или «хирургии дневного стационара»: малая инвазивность, быстрая индукция, достаточная аналгезия и седация, отсутствие депрессивного влияния на гемодинамику и самостоятельное дыхание, быстрое и спокойное пробуждение. Теоретически по своим свойствам Кс, должен наиболее подходить для проведения анестезии в амбулаторных условиях. Помимо анальгетических и седативных средств, быструю насыщаемость организма обеспечивает ему самый низкий, среди ингаляционных анестетиков, коэффициент растворения газ/кровь (рисунок 41).

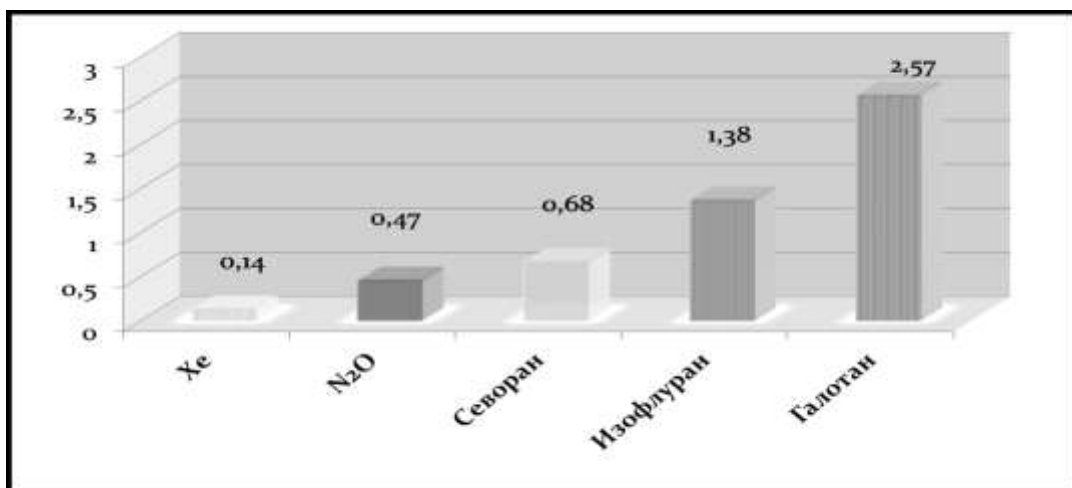


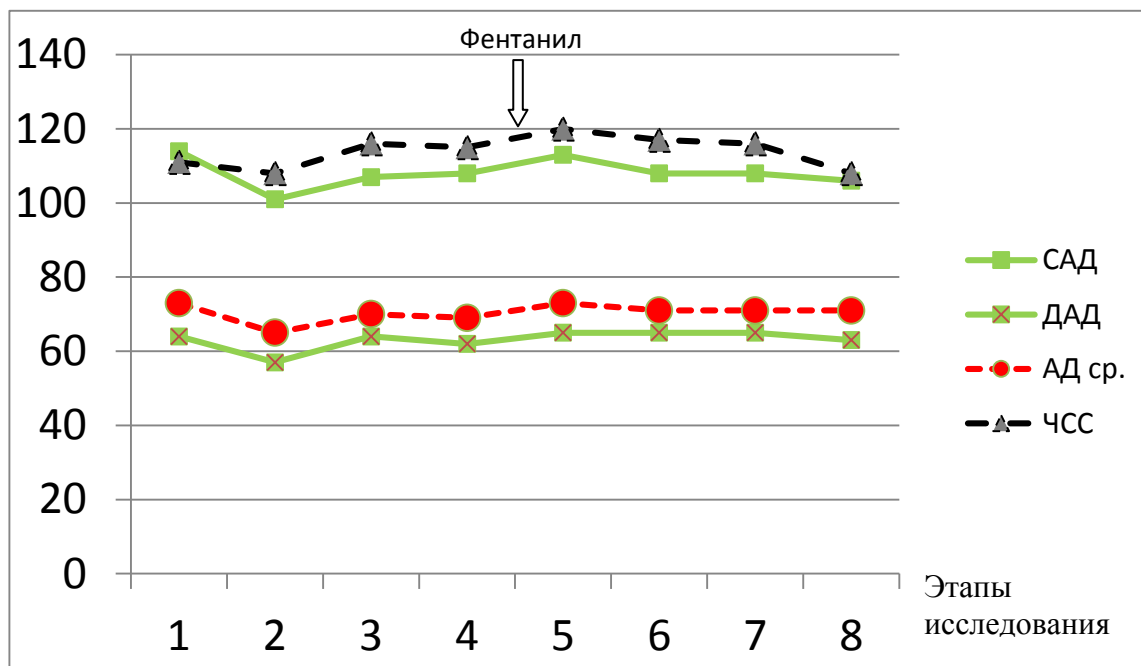
Рис. 41. Коэффициент растворимости ингаляционных анестетиков газ/кровь.

Из графика (рисунок 41) видно, что коэффициент растворимости газ/кровь у Кс наименьший, а чем он меньше, тем быстрее пациент засыпает, а

при прекращении подачи, быстрее пробуждается. Учитывая инертность Кс, технически провести моноанестезию Кс с помощью лицевой маски в концентрации 65-70% оказалось достаточно сложно, по сравнению с известными ингаляционными анестетиками (галотан, севофлуран, изофлуран). Не смотря на подбор лицевой маски и проверки на герметичность контура аппарата, сложность возникала в поддержании герметичности контура и поддержания целевой концентрации Кс. Проблемы с поддержанием концентрации Кс сказывались на недостаточность глубины седации и аналгезии, в дополнение ко всему при МА возникал большой расход Кс.

В настоящем исследовании проведено 8 (3,8%) МА, с использованием лицевой маски, все анестезии начинались как моноанестезии Кс в концентрации анестетика 60 – 70% в НДС, на спонтанном дыхании. Операции были непродолжительные и малотравматичные: грыжесечение открытым способом, разобщение водянки яичка, операция Иванисевича. Основному этапу анестезии предшествовала денитрогенизация с последующим насыщением анестетика до целевой концентрации.

На рисунке 42 представлена динамика средних показателей гемодинамики (САД, ДАД, АД ср., ЧСС) при проведении МА у детей, а в таблице ниже средние значения концентрации Кс, ИП и БИС индекса на этапах исследования. Как видно на рисунке 42, к 4 этапу исследования, когда концентрация Кс достигала 65%, средние значения БИС индекс соответствовали 58 ЕД, а основные показатели гемодинамики приближались к исходным. В данный момент при клинической оценке глубины анестезии была хирургическая стадия анестезии III₁₋₂, что позволяло начать операцию - «разрез» кожи. На разрез кожи все дети реагировали учащением дыхания на 15%, повышением САД на 7 %, учащением ЧСС на 14% и снижением ИП в 2 - 3 раза, что свидетельствовало о недостаточной аналгезии.



Кс (%)	0	60 ± 1,5	65 ± 2,0	70 ± 1,8	60 ± 2,0	55 ± 3,0	10 ± 1,3	0
ИП(ЕД)	0,6 ± 0,2	3,4 ± 1,2	3,9 ± 1,0	0,8 ± 0,1	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,5	2,2 ± 0,8	1,0 ± 0,3
БИС(ЕД)	98 ± 0,2	70 ± 3	58 ± 2	62 ± 1	60 ± 2	60 ± 4	72 ± 2	92 ± 1

Рис. 42. Средние значения ($M \pm \sigma$) гемодинамических показателей (САД, ДАД, АД ср., ЧСС), ИП, БИС индекса и концентрации ксенона.

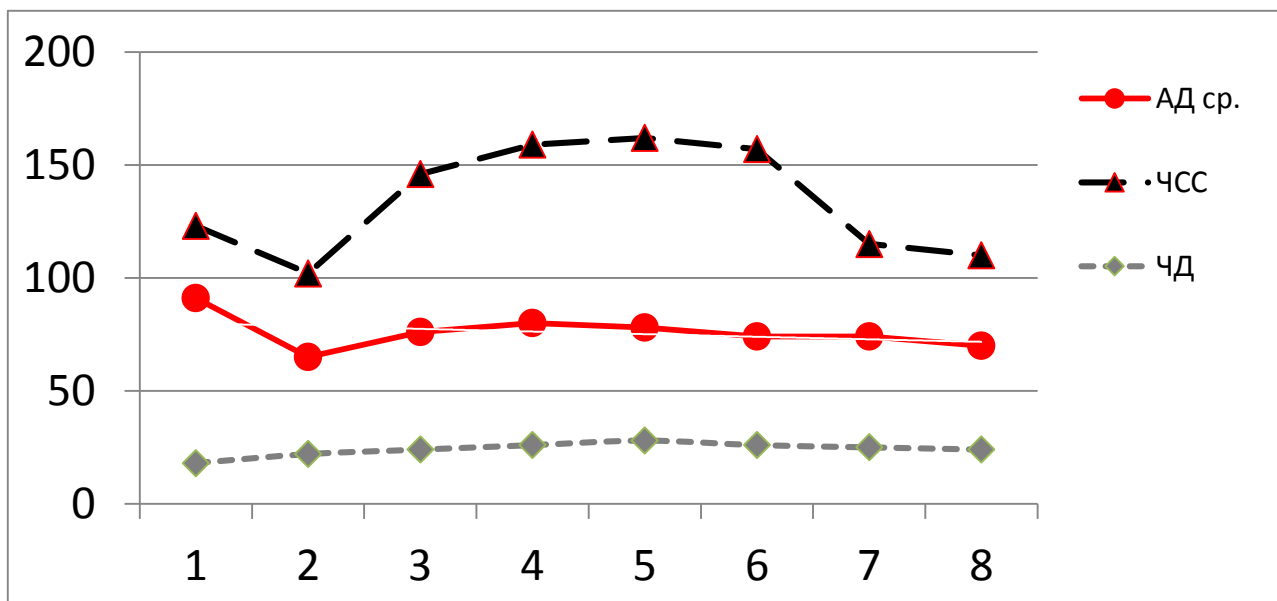
С целью усиления анальгезии и продолжения оперативного вмешательства (4, 5 и 6 этап), анестезиолог вынужден был использовать фентанил в дозе от 2,5 до 3 мкг/кг. Кратковременное апноэ после введения фентанила требовало проведения непродолжительной управляемой или вспомогательной ИВЛ, мешком НДА через маску.

Эффективность введенного фентанила прослеживалась на протяжении 5 и 6 этапа исследования, в виде уменьшения тахикардии, снижения АД и повышения средних значений ИП с 0,8 до 1,8 ЕД. Даже снижение концентрации Кс до 55% к 6 этапу не оказывало влияния на гемодинамику. На 7 и 8 этапах исследования, по сравнению с 5 этапом, когда останавливалась подача Кс, средние значения САД и ЧСС имели тенденцию к снижению и не имели статистически значимой разницы с исходными. Пробуждение у всех

детей было быстрым, оно наступало при концентрации Кс в НДС 8 -10 %, при этом средние значения БИС индекса соответствовали 72 ЕД. Дети были спокойны, у них не было депрессии дыхания, они открывали глаза, начинали двигать конечностями и не жаловались на боль. В послеоперационном периоде у них не отмечалось ажитации, один ребенок из трех потребовал дополнительного обезболивания.

Приводим клинический пример моноанестезии Кс у ребенка при плановом оперативном вмешательстве.

Клинический пример 5. Б - ой под кодом № 546, возраст 2 г 9 мес, вес ребенка 16 кг, рост 115 см. Диагноз: сообщающаяся водянка оболочек правого яичка. Операция: разобщение водянки правого яичка. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР II ст. (ASA I). Тренды основных показателей гемодинамики, отражающие адекватность анестезии представлены на рисунке 43. Согласно данным, представленным на рисунке 43, исходные показатели гемодинамики соответствуют ребенку, находящемуся в психологическом стрессе, он плачет, негативно реагирует на окружающих (1 этап). Гемодинамические показатели отражают данную реакцию ребенка в виде тахикардии, артериальной гипертензии, на фоне низкого ИП и БИС индексу соответствующего бодрствования (1 этап). На 2 этапе больному была проведена денитрогенизация продолжительностью 5 минут, по полуоткрытому контуру, чистым кислородом потоком 4 л/мин до концентрации газов (EtO_2 / InO_2 = 98% / 94%). При проведении денитрогенизации ребенок негативно реагировал на прилегание маски к лицу, плакал и проявлял двигательное беспокойство. Индукция и насыщение Кс проводились по полузакрытому контуру при соотношении газов Кс : O_2 = 70% : 30%, суммарным потоком 3 л/мин. В ходе периода индукции и насыщения Кс у ребенка отмечено психомоторное возбуждение, на 7 минуте анестезии глубокое ритмичное дыхание сменилось аритмичным, появилась гиперсаливация.



Кс %	0	70%	70%	70%	60%	60%	40%	0
ИП (ед)	0,8	1,7	6,0	0,8	0,8	2,0	1,2	1,0
БИС (ед)	98	70	58	62	60	60	68	92

Рис.43. Тренды анестезии больного под кодом № 546.

После введения атропина и санации ротоглотки продолжено насыщение Кс. К 9 минуте вновь появилось психомоторное возбуждение, дыхание стало глубокое и аритмичное (2-я стадия – эйфории и психомоторной активности), глазные яблоки плавающие, зрачки узкие. Лишь к 15 минуте с начала анестезии концентрация газов (по данным мониторинга) достигла необходимой Кс : $O_2 = 70\% : 30\%$, ребенок заснул, глазные яблоки располагались по центру, зрачки узкие диаметром до 2 мм, дыхание стало ритмичное, глубокое с частотой 24 дых/мин, АД ср. по сравнению со вторым этапом повысилось с 64 до 76 мм рт ст., БИС индекс снизился до 58 ЕД (3 этап). К 16 минуте анестезии, клиника соответствовала 4-ой стадии наркоза и стало возможным начало оперативного вмешательства (4 этап). На «разрез» кожи, ребенок отреагировал учащением дыхания до 26 дых/мин., повышением АД ср. с 76 до 80 мм рт.ст. и синусовой тахикардией до 160 уд/мин, индекс перфузии при этом снизился с 6,0 до 0,8 и незначительно повысился БИС индекс с 58 до 62 ЕД. Дальнейшее течение операции (5 и 6 этап), при концентрации Кс 60% сопровождалось сохраняющейся одышкой,

тахикардией, артериальной гипертензией, а ИП повысился только при ушивании кожи (6 этап), когда травматичность вмешательства уменьшилась. После прекращения анестезии (7 и 8 этап) - пробуждение и ближайший период после анестезии протекал гладко, ребенок быстро проснулся и не жаловался на боль.

Анализируя данные тренды (рисунок 43), следует отметить, что несмотря на анестезиологическую концентрацию Кс в НДС 60-70%, клинические проявления и гемодинамическая реакция ребенка соответствовали недостаточному обезболиванию и требовали усиления анальгезии. Увеличение концентрации Кс выше 70% с целью усиления анальгезии было невозможно, поскольку вело к снижению процентного содержания O_2 в НДС. Необходимо признать, что моноанестезия Кс в педиатрической анестезиологии не приемлема, не только из-за недостаточной анальгезии, но и необходимости проведения денитрогенизации, длительной индукции, которая доходила до 16 минут и приравнивалась по продолжительности операции (грыжесечение, разобщение водянки яичка и т.д.). Позитивными моментами анестезии были: гемодинамическая стабильность, отсутствие депрессии дыхания (без фентанила), достаточная глубина седации (БИС 60 ЕД) во время хирургических этапов, быстрое и даже «стремительное» пробуждение с постнаркозной анальгезией.

Из 8(3,8%) проведенных анестезий, ни в одном случае анестезия Кс не была адекватной. Все дети на разрез кожи реагировали артериальной гипертензией, тахикардией и снижением ИП ниже 0,5. Усиление анальгезии внутривенным введением фентанила во всех случаях купировало ноцицептивные проявления, что позволяло уменьшить тахикардию, купировать артериальную гипертензию и повысить ИП. Но введение фентанила создавало неудобство анестезиологу, так как требовало проведения вспомогательной или управляемой вентиляции легких мешком НДА. Купирование фентанилом вегетативных проявлений, явилось подтверждением неадекватной анальгезии Кс

в концентрации 65 – 70% при хирургических вмешательствах у детей. Попыток увеличения концентрации Кс выше рекомендованной (60 – 70%), не проводилось из-за риска возникновения гипоксии, поскольку это было возможным, только путем снижения концентрации O_2 .

Таким образом, учитывая сложность поддержания концентрации ксенона при масочной анестезии, а также недостаточные его аналгетические свойства, он не может быть рекомендован в варианте моноанестезии для проведения хирургических вмешательств у детей.

4.2.2 Оптимизация аналгезии при комбинированной анестезии ксеноном

Вопрос об оптимизации аналгетического компонента комбинированной анестезии Кс встал, когда было выяснено, что в варианте моноанестезии инертный газ не отвечает адекватности анестезии. Для усиления аналгетического компонента при комбинированной анестезии использовался фентанил. Доза при индукции в среднем составляла $3,1 \pm 1,2$ мкг/кг, при поддержании анестезии фентанил вводился только по показаниям. Показанием к дополнительному обезболиванию были: артериальная гипертензия (подъем АД на 15 - 20% выше исходного), снижение индекса перфузии (ИП менее 1,0), тахикардия (ЧСС выше на 15 - 20% от исходных значений).

Результаты исследования по расходу фентанила в группах представлены в таблице 15.

Как видно из таблицы 15, индукционная доза фентанила при различных видах оперативных вмешательств в среднем составила $3,1 \pm 1,2$ мкг/кг и не имела статистически значимых различий при межгрупповом сравнении. Имелась тенденция к снижению средней дозы фентанила в группе по мере увеличения возраста детей.

Таблица 15

Средний расход фентанила при вводной анестезии и за весь период анестезии ($M \pm \sigma$).

Группы	Доза фентанила при вводной анестезии (мкг/кг)	Суммарный расход фентанила за 1 час анестезии (мкг/кг/час)	Продолжительность анестезии (час)
1 группа	$3,2 \pm 1,5$	$5,3 \pm 2,2$	$1,2 \pm 1,0$
2 группа	$3,3 \pm 1,3$	$5,2 \pm 1,6^*$	$1,2 \pm 0,7$
3 группа	$3,0 \pm 1,1$	$5,0 \pm 2,0^*$	$1,4 \pm 1,1$
4 группа	$2,9 \pm 1,0$	$4,2 \pm 1,8$	$1,9 \pm 2,7$
Среднее	$3,1 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,9$	$1,4 \pm 1,3$

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении дозы фентанила с 4 группой.

Однако суммарный расход фентанила за весь период анестезии в пересчете на 1 час анестезии, оказался наибольшим в 1 и 2 группе ($5,3 \pm 2,2$ мкг/кг/час; $5,2 \pm 1,6$ мкг/кг/час, соответственно), по мере увеличения возраста детей отмечалась тенденция к снижению дозы анальгетика (3 гр. - $5,0 \pm 2,0$ мкг/кг/час; 4 гр. - $4,2 \pm 1,8$ мкг/кг/час, соответственно). Причиной тенденции к уменьшению расхода фентанила явилась продолжительность анестезии, которая как видим из таблицы увеличивалась с увеличением возраста детей.

Помимо возраста и продолжительности оперативного вмешательства на расход фентанила оказывала влияние травматичность оперативного вмешательства. Наибольший расход наркотического анальгетика оказался при абдоминальных операциях, он составил $5,5 \pm 2,2$ мкг/кг/час, причиной явилась не их травматичность, а их непродолжительность. При выполнении реконструктивно–пластических и травматологических операций расход фентанила был на 40% меньше, чем при абдоминальных ($3,4 \pm 1,1$ мкг/кг/час и $3,4 \pm 1,5$ мкг/кг/час, соответственно). Меньшая доза фентанила при реконструктивно–пластических и травматологических операциях не имела статистически достоверных различий с абдоминальными вмешательствами. Наименьшее количество фентанила было израсходовано при торакальных

операциях – 1,8 мкг/кг/час, что статистически достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при абдоминальных вмешательствах. Статистически достоверное снижение расхода фентанила при торакальных операциях связано с тем, что анестезия Кс комбинировалась с эпидуральной блокадой (0,2% раствор наропина на уровне Th6 - Th7). Необходимо отметить, что ответ на ноцицептивное раздражение у детей в 1 и 2 группе отличался от детей в 3 и 4 группе. Дети до 7 лет реагировали на недостаточность аналгезии появлением тахикардии, артериальной гипертензии и снижением ИП. Реакция у детей старше 7 лет проявлялась артериальной гипертензией, снижением ИП, тахикардии у них, как правило, не отмечалось. Тахикардия у детей до 7 лет, в ответ на недостаточное обезболивание объяснялась доминированием физиологической симпатикотонии, тогда как у детей более старшего возраста этот эффект блокировался симпатолитическим действием Кс.

Таким образом, аналгетический компонент комбинированной анестезии ксеноном в концентрации Кс 60 – 65% у детей целесообразно усиливать фентанилом, средний расход которого при индукции составляет $3,1 \pm 1,2$ мкг/кг/час, а суммарный до $4,9 \pm 1,9$ мкг/кг/час. На средний расход фентанила влияет возраст ребенка, длительность и травматичность операции, а также применение регионарных методов анестезии.

ГЛАВА 5

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ

У исследователей, помимо аналгетических и седативных свойств, несомненный интерес представляют гемодинамические свойства Кс. В ранее проведенных исследованиях было показано, что гемодинамические эффекты Кс выгодно отличают его от других ингаляционных анестетиков и находят ему применение у больных с компрометированной гемодинамикой, в трансплатологии, кардиоанестезиологии и интенсивной терапии.

5.1 Изменение частоты сердечных сокращений на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном

При изучении влияния комбинированной анестезии Кс на гемодинамику, в первую очередь изучалось влияние анестетика на хронотропную функцию сердца. Проведенный дисперсионный анализ сравнения ЧСС между возрастными группами на этапах исследования представлен в таблице 16.

Таблица 16

Дисперсионный анализ по Фридману изменений средних значений ЧСС ($M \pm \sigma$) на этапах исследования

Группы	Этапы исследования							
	1 $M \pm \sigma$	2 $M \pm \sigma$	3 $M \pm \sigma$	4 $M \pm \sigma$	5 $M \pm \sigma$	6 $M \pm \sigma$	7 $M \pm \sigma$	8 $M \pm \sigma$
1 гр.	108,1±26,8	116,7±28,3	113,3±25,4	116,1±27,0	116,7±28,1	113,8±28,1	114,3±30,2	109,8±11,8
2 гр.	106,4±20,3	116,4±20,4	107,4±19,7	103,0±22,9	104,6±22,3	107,7±19,4	106,9±23,3	108,2±19,0
3 гр.	103,5±17,2	111,1±17,0*	106,4±16,6	101,9±17,1	104,1±19,7	102,4±20,4	107,8±19,5	104,3±15,9
4 гр.	96,8±15,7	106,8±17,2*	98,6±18,8	95,7±20,6	93,1±20,2	93,4±21,4	98,6±21,7	96,9±14,7
Среднее на этапе	101,3±18,7	110,5±19,4	103,7±19,7	100,7±21,6	100,4±22,6	100,2±22,7	104,1±22,9	102,0±16,1
P <	0,04	0,03	0,002	0,001	0,001	0,001	0,22	0,001

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе на этапе исследования с 4 группой.

Как показал проведенный дисперсионный анализ (таблица 16), межгрупповые различия средних значений ЧСС (по вертикали) на этапах исследования, имеют статистически значимые различия, за исключением 7 этапа. Для определения межгрупповых различий в средних значениях ЧСС и дисперсиях на этапах исследования использовался тест Tukey HSD, результаты которого представлены в таблицах 17 - 22.

Таблица 17

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 1 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,98	0,73	0,04*
2	0,98		0,89	0,06
3	0,73	0,89		0,12
4	0,04*	0,06	0,12	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Из таблицы 17 видно, что на 1 этапе исследования средние значения ЧСС имели статистически значимые различия только в 1 и 4 группе ($108,1 \pm 26,8$ уд/мин; $96,8 \pm 15,7$ уд/мин, соответственно). В остальных вариантах межгруппового сравнения, средние значения ЧСС не были статистически значимые. Поскольку 1 этап исследования соответствует исходным значениям, то разница в средних значениях между детьми 1 и 4 группы была связана с физиологическими особенностями детей, различающихся по возрасту. У детей 1 группы, по сравнению с 4 группой, большая ЧСС была обусловлена физиологической симпатикотонией. У более старших детей происходит восстановление баланса между симпатической и парасимпатической системами и ЧСС становится реже.

Проведенный дисперсионный анализ на 2 этапе показал, что при сравнении средних значений ЧСС в группах, статистически значимых различий нет.

Отсутствие межгрупповых различий в ЧСС на данном этапе, связано с премедикацией атропином в дозе 0,01 мг/кг, который используется во всех группах и проявляется тахикардией не зависимо от возраста ребенка. Помимо атропинизации, на ЧСС влияние оказывала индукция. У детей 1 и 2 группы она проводилась ингаляционно - Се, а в 3 и 4 группе внутривенно – пропофолом. Оба препарата в равной степени вызывают хронотропный эффект на миокард исследуемых.

Дисперсионный анализ средних значений ЧСС в исследуемых группах на 3 этапе исследования представлен в таблице 18.

Таблица 18

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 3 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,68	0,46	0,005*
2	0,68		0,99	0,13
3	0,45	0,99		0,07
4	0,005*	0,13	0,07	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Как показал тест Tukey HSD (таблица 16, 18), статистически значимые различия ($p < 0,005$) в средних значениях ЧСС при межгрупповом сравнении на 3 этапе исследования, были выявлены только у детей 1 и 4 группы ($113,3 \pm 25,4$ уд/мин и $98,6 \pm 18,8$ уд/мин, соответственно). Статистически достоверная разница в средних значениях ЧСС в 1 группе, по сравнению с 4 группой была связана с физиологическими особенностями иннервации сердца детей. Доминирование симпатической иннервации сердца и незрелость парасимпатической проявлялась в виде тахикардии в 1 группе, по сравнению с 4 группой. Но 3 этап соответствует насыщению Кс, который по данным литературы обладает симпатолитическим или

ваготоническим эффектом, что способствует урежению ЧСС, особенно у взрослых, у младших детей данного эффекта не наблюдается.

Результаты дисперсионного анализа средних значений ЧСС в группах на 4 этапе исследования, что соответствует началу операции - разрезу кожи, представлены в таблице 19.

Таблица 19

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 4 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,11	0,03*	0,001*
2	0,11		0,99	0,34
3	0,03*	0,99		0,26
4	0,001*	0,34	0,26	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Из таблицы 16 и 19 видно, что средние значения ЧСС на 4 этапе исследования статистически значимо различаются ($p < 0,05$) между детьми 1 и 3 группы ($116,1 \pm 27,0$ уд/мин и $101,9 \pm 17,1$ уд/мин, соответственно), а так же между детьми 1 и 4 группы ($116,1 \pm 27,0$ уд/мин и $95,7 \pm 20,6$ уд/мин, соответственно). Учитывая то, что на 4 этапе достигается максимальная концентрация Кс, то статистически достоверные различия на данном этапе между детьми младших и старших групп, связаны физиологическими особенностями иннервации сердца, а не с влиянием Кс на миокард, так как данные различия были и до проведения анестезии (на 1 этапе).

Межгрупповые различия средних значений ЧСС были выявлены, так же на основном, хирургическом - 5 этапе исследования (таблица 20).

Из данных таблицы 16 и 20 видно, что статистически достоверные различия ($p < 0,01$) средних значений ЧСС на 5 этапе исследования, были выявлены между детьми 1 и 4 группы ($116,7 \pm 28,1$ уд/мин и $93,1 \pm 20,2$ уд/мин, соответственно).

Таблица 20

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 5 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,18	0,08	0,001*
2	0,18		0,99	0,06
3	0,08	0,99		0,07
4	0,001*	0,06	0,07	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Статистически достоверная разница в средних значениях ЧСС между детьми 1 и 4 группы, как и на предыдущих этапах, была связана с возрастными особенностями иннервации сердца. Поскольку 5 этап исследования соответствует максимальной концентрации Кс 55 – 65%, а изменения ЧСС продолжают оставаться, как и на предыдущих этапах только в 1 и 4 группах, то следует признать, что Кс не оказывает хронотропного влияния на миокард у детей во всех группах.

Результаты дисперсионного анализа межгруппового сравнения средних значений ЧСС на 6 этапе представлены в таблице 21.

Данный этап соответствует завершению операции, поэтому концентрация Кс снижается до 50 – 55%, которой достаточно при ушивании кожи. Снижение концентрации Кс у детей в группах не изменяет достоверной разницы в средних значениях ЧСС, как и на предыдущих этапах, это подтверждает данные об отсутствии у анестетика хронотропного влияния на сердце в любом возрасте ребенка. Как показал тест Tukey HSD, на 7 этапе исследования, статистически достоверной разницы в средних значениях ЧСС при межгрупповом сравнении получено не было.

Таблица 21

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 6 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,75	0,14	0,001*
2	0,75		0,70	0,01*
3	0,14	0,70		0,06
4	0,01*	0,01*	0,06	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Причиной явилась экстубация, которая у детей в любом возрасте всегда сопровождается вегетативными проявлениями, включая тахикардию.

Дисперсионный анализ средних значений ЧСС в группах в раннем послеоперационном периоде (8 этап), представлен в таблице 22.

Таблица 22

Тест Tukey HSD изменений средних значений ЧСС в группах на 8 этапе исследования

Группы	Группы			
	1	2	3	4
1		0,98	0,46	0,001*
2	0,98		0,67	0,003*
3	0,46	0,67		0,07
4	0,001*	0,003*	0,07	

Примечание: * средние значения ЧСС группы «столбца» статистически достоверно различаются с группой «строки» ($p < 0,05$).

Согласно данным таблиц 16 и 22 видно, что средние значения ЧСС в 1 и 2 группах ($109,8 \pm 11,8$ уд/мин и $108,2 \pm 19,0$ уд/мин, соответственно),

статистически достоверно были выше средних значений в 4 группе ($96,9 \pm 14,7$ мин).

Также из таблицы 16 видно, что в средние значения ЧСС в группах после проведения стали соответствовать исходным значениям. Статистически достоверная разница в средних значениях ЧСС между старшими (4 группа) и младшими (1 и 2 группа) детьми лишь отражает физиологические особенности, а также отсутствие хронотропного эффекта у Кс.

Таким образом, проведенное исследование с помощью Теста Tukey показало, что статистически значимая разница в средних значениях ЧСС в исследуемых группах сохраняется на протяжении всех этапов исследования и связана с возрастными особенностями иннервации сердца детей, нежели с комбинированной анестезией ксеноном.

Для более детального изучения влияния Кс на ЧСС у детей, в исследовании был проведен дисперсионный анализ изменений средних значений ЧСС на этапах исследования анестезии в каждой возрастной группе.

Результаты дисперсионного анализа средних значений ЧСС у детей 1 группы представлены на рисунке 44.

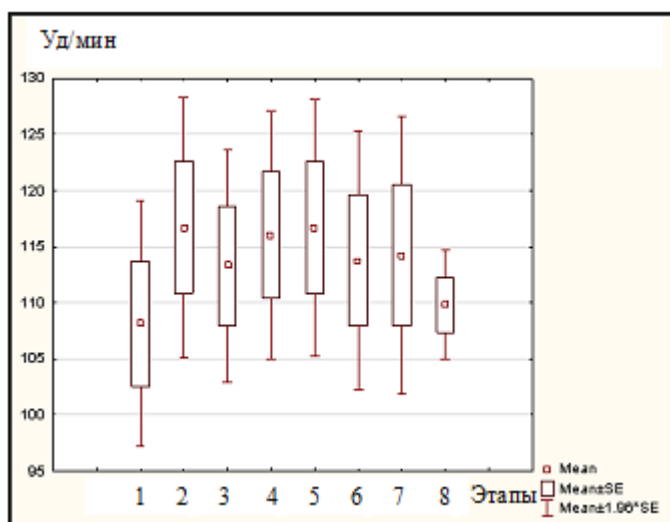


Рис. 44. Изменение средних значений ЧСС ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 1 группы.

На коробочном графике (рисунок 44) видно, что средние значения ЧСС на всех этапах исследования у детей в 1 группе не имеют статистически значимых

различий. По сравнению с исходными средними значениями ЧСС, отмечается тенденцию к учащению средних значений ЧСС со 2 по 8 этап исследования. Отсутствие статистически значимых различий ЧСС на этапах исследования свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс в концентрации 55 - 65%, не оказывает хронотропного эффекта на миокард у детей, в возрасте от 1 года до 3 лет. Низкий коэффициент ранговой конкордации на этапах исследования ($r = 0,02$) свидетельствует об отсутствии связи средних значений ЧСС с этапами исследования.

Результаты проведенного дисперсного анализа средних значений ЧСС у детей 2 группы также показали, что изменения на этапах исследования не имеют статистически значимых различий. Отсутствие статистически значимых различий ЧСС на этапах исследования свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс, в концентрации анестетика 55 - 65%, не оказывает хронотропного эффекта на миокард у детей в возрасте от 3 до 7 лет. Коэффициент ранговой конкордации во 2 группе на этапах исследования был также близок к нулю ($r = 0,02$), что свидетельствует об отсутствии связи средних значений ЧСС с этапами анестезии.

Таким образом, разработанная методика комбинированной анестезии у детей 1 и 2 группы, с индукцией севофлураном, а поддержанием анестезии ксеноном в концентрации 55 – 65% с фентанилом (патент РФ №2446837) не оказывает хронотропного эффекта на миокард у детей в возрасте от 1 года до 7 лет.

Результаты проведенного дисперсионного анализа средних значений ЧСС на этапах исследования анестезии у детей 3 группы представлены на рисунке 45.

Из представленного коробочного графика (рисунок 45) видно, что у детей 3 группы, средняя величина ЧСС на 2 этапе ($111,1 \pm 17,0$ уд/мин) статистически достоверно ($p < 0,03$) на 7% выше, чем на 1 этапе ($103,5 \pm 17,2$ уд/мин).

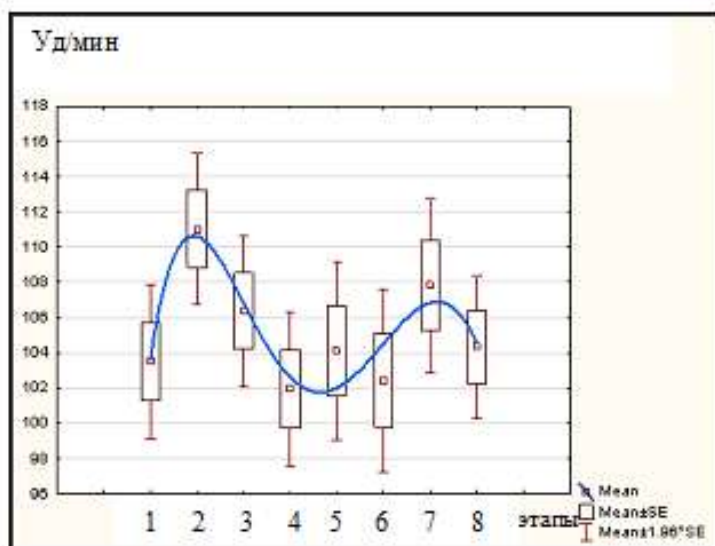


Рис. 45. Изменение средних значений ЧСС ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 3 группы .

Повышение ЧСС на 2 этапе связано с хронотропным эффектом атропина, который использовался в премедикации в дозе 0,01 мг/кг. М-холинолитик (атропин), приводит к уменьшению тормозящего влияния блуждающего нерва на сердце, что вызывает тахикардию. Положительный хронотропный эффект атропина зависит от возраста детей, чем меньше ребенок, тем он менее выражен, поскольку тормозящие волокна у них функционируют слабо. На увеличение ЧСС оказывает влияние также пропофол, используемый для индукции, он вызывает снижение ОПСС, АД и СВ.

На 3 этапе исследования, по сравнению со 2 этапом, имеется тенденция к снижению средних значений ЧСС, которая достигает $106,4 \pm 16,6$ уд/мин. Дальнейшее изучение динамики средних значений ЧСС на 4, 5 и 6 этапе ($101,9 \pm 17,1$ уд/мин, $104,1 \pm 19,7$ уд/мин и $102,4 \pm 20,4$ уд/мин, соответственно) в период максимальной концентрации Кс в НДС, не выявило статистически значимых различий в значениях. По сравнению с предыдущими, на 7 и 8 этапах исследования ($107,8 \pm 19,5$ и $104,3 \pm 15,9$ уд/мин, соответственно), средние значения ЧСС статистически значимо не отличались. Отсутствие тахикардии на 7 и 8 этапах исследования, свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс обеспечивает ребенка хорошей ноцицептивной защитой даже после прекращения подачи анестетика.

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий в средних значениях ЧСС на этапах исследования (кроме 2 этапа), свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс в концентрации 55 – 65% не оказывает хронотропного эффекта на миокард у детей в возрасте от 7 до 12 лет, более того данный эффект сохраняется и в послеоперационном периоде, после прекращения подачи анестетика.

Дисперсионный анализ средних значений ЧСС на этапах исследования в 4 группе представлен на рисунке 46.

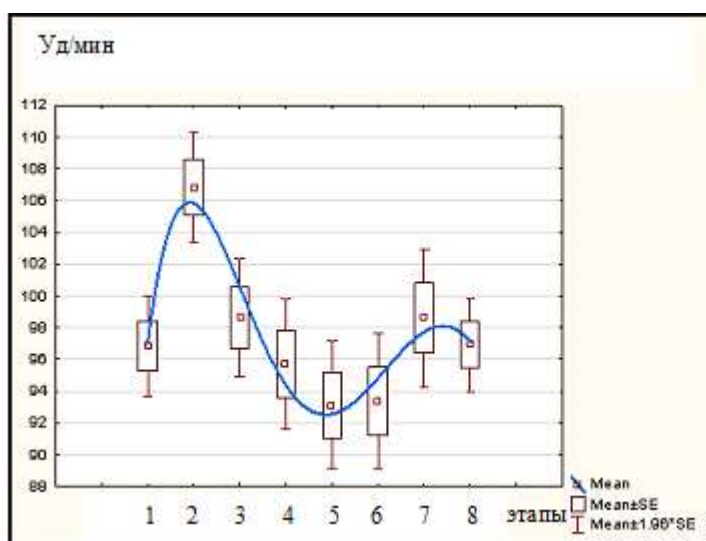


Рис. 46. Изменение средних значений ЧСС ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 4 группы.

Из представленного графика (рисунок 46) видно, что кривая средних значений ЧСС в 4 группе, как и в предыдущих группах выглядит в виде горизонтальной буквы «S». На 2 этапе исследования, как и в предыдущих группах после премедикации атропином и индукции, средняя величина ЧСС статистически достоверно ($p < 0,001$) возрастает до $106,8 \pm 17,2$ уд/мин, что на 10% выше, чем на 1 этапе ($96,8 \pm 15,7$ уд/мин) исследования. На 3 этапе, по сравнению с предыдущим видно статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение средней величины ЧСС до $98,6 \pm 18,8$ уд/мин. Поскольку данный этап соответствует насыщению Кс и максимальной его концентрации в НДС, то можно утверждать, что анестетик уменьшает тахикардию за счет нивелирования хронотропного эффекта атропина, а также купирования гипотензии вызванной

пропофолом. В ходе хирургических этапов (4, 5 и 6 этап), средние значения ЧСС не имеют статистически значимых различий ($95,7 \pm 20,6$ уд/мин; $93,1 \pm 20,2$ уд/мин и $93,4 \pm 21,4$ уд/мин, соответственно). Отсутствие статистически значимых различий в ЧСС на данных этапах свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс в концентрации 55 – 65% не оказывает влияния на ЧСС у детей в возрасте от 12 до 18 лет. На 7 и 8 этапе исследования средние величины ЧСС без статистически значимых различий по сравнению с хирургическими этапами возвращаются к исходным значениям ($98,6 \pm 21,7$ уд/мин; $96,9 \pm 14,7$ уд/мин).

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ с помощью теста Tukey HSD средних значений ЧСС в исследуемых группах показал, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации анестетика 55 – 65 % не оказывает хронотропного эффекта на миокард у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, как в ходе оперативного вмешательства, так и после его завершения.

5.2 Изменение систолического артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном

Систолическое давление зависит от силы и частоты сокращения сердечной мышцы во время систолы (сжатия сердечной мышцы и выброса крови в артериальную сеть), по его изменению можно судить об инотропном влиянии Кс на сердце. Учитывая нормальный закон распределения средних значений САД, был проведен дисперсионный анализ сравнения средних значений между возрастными группами (таблица 23).

Из приведенной таблицы 23 видно, что средние значения САД на всех этапах исследования, имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$), за исключением 2 этапа. Для лучшей иллюстрации динамика САД у детей в исследуемых группах представлена на рисунке 47.

Как видно из рисунка 47, средние значения САД во всех группах имеют тенденцию к снижению на 2 этапе исследования, по сравнению с 1 этапом, что

обусловлено фармакологическим действием препаратов, используемых при индукции.

Таблица 23

Изменение средних значений систолического артериального давления ($M \pm \sigma$)

Группы	Этапы исследования							
	1 $M \pm \sigma$	2 $M \pm \sigma$	3 $M \pm \sigma$	4 $M \pm \sigma$	5 $M \pm \sigma$	6 $M \pm \sigma$	7 $M \pm \sigma$	8 $M \pm \sigma$
1 гр.	105,7±8,7*	99,0±11,7	101,6±11,3	105,9±12,1*	115,2±11,1	113,8±10,6*	113,2±10,8	108,2±8,5
2 гр.	111,1±14,1*	97,1±14,5	100,5±12,2*	106,4±12,1*	111,8±11,5*	112,4±10,2*	112, ±11,8	110,1±8,3
3 гр.	112,5±8,5*	100,8±12,5	103,7±13,6	110,1±13,0*	116,4±13,4	118,5±14,2*	116,3±12,5	114,5±9,2
4 гр.	120,5±12,1	104,0±16,1	108,4±14,8	116,6±14,0	121,6±14,0	124,7±13,8	123,1±13,4	121,6±9,9
Среднее на этапе	115,3±12,3	101,6±14,6	105,2±14,1	112,1±13,9	118,1±13,6	120,0±14,0	118,6±13,3	116,5±10,6
P <	0,001	0,09	0,04	0,001	0,003	0,02	0,001	0,001

Примечание: * изменения на этапе статистически достоверные по сравнению с 4 группой.

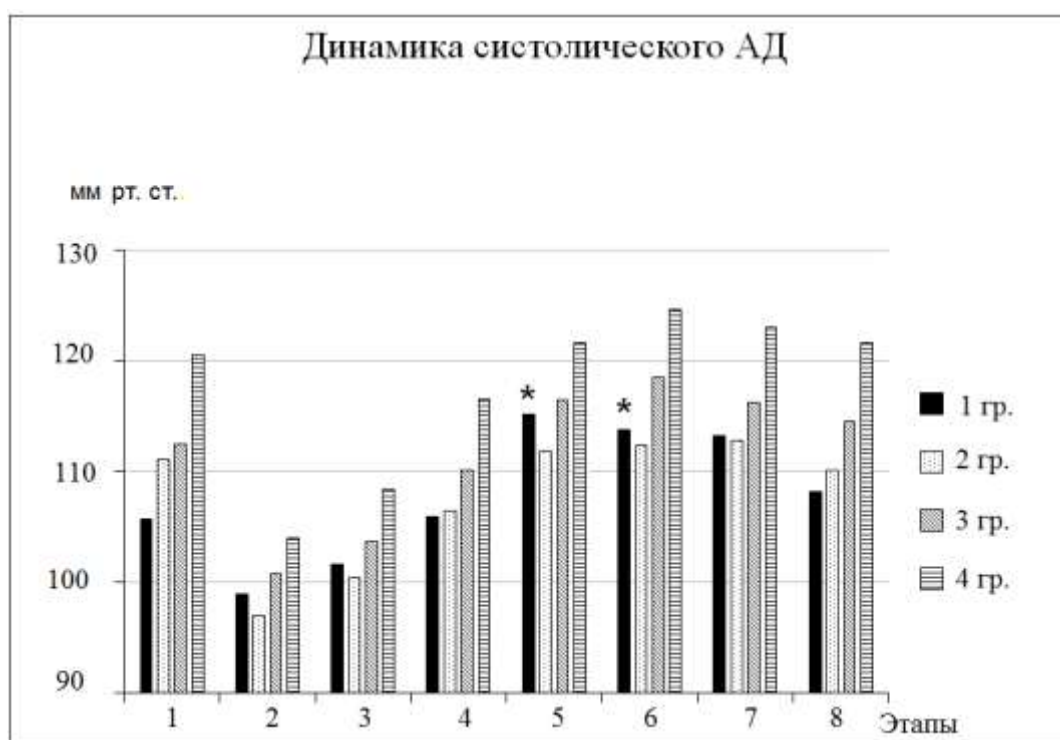


Рис. 47. Динамика средних значений САД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования; * - данные статистически достоверные по сравнению с 1 этапом ($p < 0,05$).

В 1 и 2 группе гипотензивный эффект был связан с Се, а в 3 и 4 группе с пропифолом, которые снижают ОПСС. Однако, уже, начиная с 3 этапа исследования, отмечается рост САД во всех исследуемых группах, что

подтверждают данные о гемодинамической стабильности Кс. По мере насыщения Кс быстро купируется артериальная гипотензия, а при достижении целевой концентрации Кс 60 – 65%, САД достигает исходных значений – 4 этап исследования. Согласно рисунку 47, во время проведения хирургических этапов (4, 5 и 6 этап) уровень средних значений САД не имеет статистически достоверных различий с исходными, а в 1 группе превышает ($p < 0,05$). По завершению анестезии (7 и 8 этап) уровень средних значений САД возвращается к исходным значениям. Для изучения влияния комбинированной анестезии Кс на САД у детей в различном возрасте, был проведен дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману в каждой исследуемой группе.

Результаты проведенного исследования в 1 группе представлены на рисунке 48.

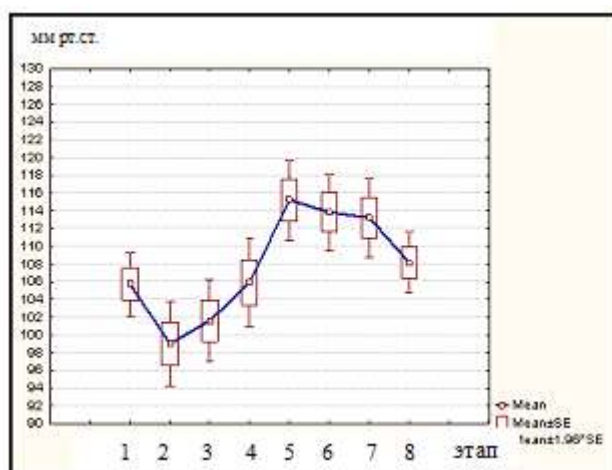


Рис. 48. Изменения средних значений САД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 1 группы.

На коробочном графике (рисунок 48) видно, что средние значения САД на протяжении исследования имеют вид «положенной на бок» латинской буквы «S». На 2 этапе ($99,0 \pm 11,7$ мм рт.ст.) и 3 этапе ($101,6 \pm 11,3$ мм рт.ст.) видна тенденция к снижению средних значений САД, по сравнению с 1 этапом ($105,7 \pm 8,7$ мм рт.ст.), но на 4 этапе ($105,9 \pm 12,1$ мм рт.ст.) средние значения уравниваются с исходными. Снижение средних значений САД на 2 этапе обусловлено индукцией Се, но при насыщении Кс (3 этап), видим тенденцию к повышению САД, что связано с кардиотоническим эффектом инертного газа. На 4

этапе исследования, когда концентрация Кс достигает максимальных значений (60 - 65%), что соответствует завершению насыщения организма ребенка Кс и позволяет начать операцию, средние значения САД повышаются и достигают исходных значений. Начиная с 5 ($115,2 \pm 11,1$ мм рт.ст.), а так же во время 6 этапа ($113,8 \pm 10,6$ мм рт.ст.) и 7 этапа ($113,2 \pm 10,8$ мм рт.ст.), средние значения САД были статистически достоверно были выше, чем на 1, 2, 3 и 4 этапах исследования ($p < 0,01$). Статистически достоверное повышение средних значений САД во время анестезии (хирургических этапов), подтверждает данные о том, что Кс обладает кардиотоническим эффектом. И не только в концентрации 60-65%, но и при снижении её до 50% (6 этап) и даже до 10% (7 этап) перед экстубацией больного. Из графика видно, что в раннем послеоперационном периоде (8 этап) средние значения САД возвращаются к исходным значениям, что свидетельствует об инертных свойствах анестетика, быстрой его элиминации из организма. Коэффициент конкордации $r = 0,38$ свидетельствует об относительной независимости САД на каждом этапе, от предыдущего.

Таким образом, дисперсионный анализ по Фридману показал, что у детей 1 группы ксенон в концентрации 60 - 65 % быстро нивелирует гипотензивный эффект препаратов, используемых при индукции, а на основном хирургическом этапе статистически достоверно повышает САД на 10% от исходных средних значений.

Дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману средних значений САД, на этапах исследования, во 2 группе представлен на рисунке 49.

На коробочном графике (рисунок 49) видно, что средние значения САД у детей 2 группы на 2 этапе ($97,1 \pm 14,5$ мм рт.ст.) и 3 этапе ($100,5 \pm 12,2$ мм рт.ст.) исследования статистически достоверно ($p < 0,001$) ниже, по сравнению с 1 этапом ($111,1 \pm 14,1$ мм рт.ст.). Снижение средних значений САД на 2 и 3 этапах обусловлено ингаляционной индукцией Се, применяемой у детей данной группы. Но после проведенной денитрогенизации и во время насыщения Кс, что соответствует 3 этапу исследования, видим тенденцию к повышению САД, по

сравнению со 2 этапом, что связано с кардиотоническим эффектом инертного газа, который нивелирует гипотензивный эффект Се.

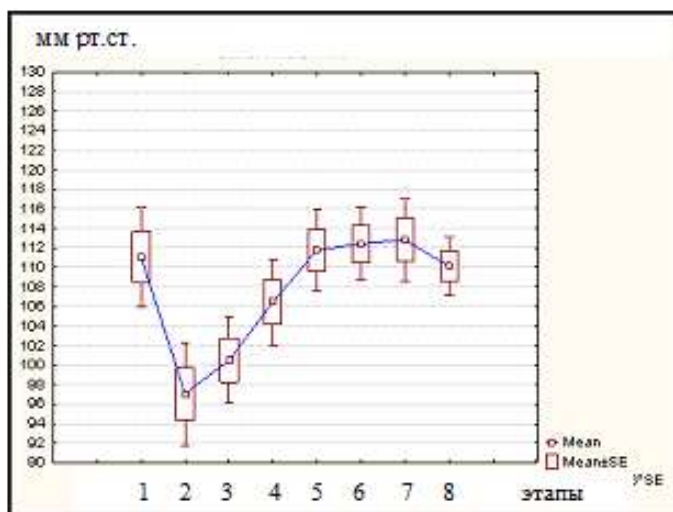


Рис. 49. Изменения средних значений САД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 2 группы.

На 4 этапе, средние значения САД ($106,4 \pm 12,1$ мм рт.ст) продолжают повышаться, по сравнению с 3 этапом и уже становятся статистически достоверно выше, чем были на 2 этапе ($p < 0,01$). Повышение средних значений САД на 4 этапе связано с ростом концентрации Кс, которая в данный момент достигает целевой, и равна 60 – 65%. На протяжении последующих, хирургических (5, 6) этапов ($111,8 \pm 11,5$ мм рт. ст.; $112,4 \pm 10,2$ мм рт. ст.) и послеоперационных (7, 8) - ($112, \pm 11,8$ мм рт. ст. и $110,1 \pm 8,3$ мм рт. ст. соответственно), средние значения САД не различались от исходных, но были статистически достоверно выше, чем на 2 и 3 этапе ($p < 0,001$). Коэффициент ранговой корреляции $r = 0,27$ свидетельствует о слабой связи средних значений САД во второй группе с этапами исследования.

Таким образом, как показал дисперсионный анализ по Фридману, средние значения систолического артериального давления у детей 2 группы после насыщения ребенка ксеноном до концентрации 60 – 65% статистически достоверно были выше, чем во время вводной анестезии и не имели статистически значимых различий с исходными значениями на протяжении всех хирургических этапов анестезии.

Дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману средних значений САД на этапах исследования в 3 группе представлен на рисунке 50.

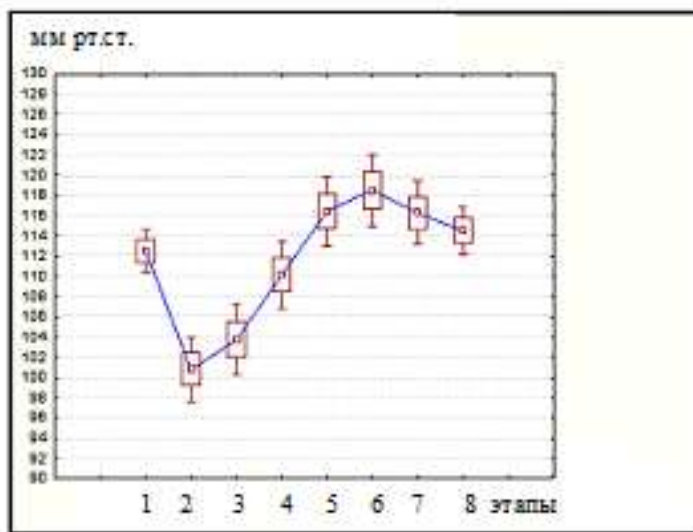


Рис. 50. Изменения средних значений САД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 3 группы.

На представленном коробочном графике (рисунок 50) видно, что в целом кривая средних значений САД в ходе исследования напоминает кривую, как и в предыдущих группах. После проведенной внутривенной индукции пропофолом, что соответствует 2 этапу исследования, средние значения САД статистически достоверно снижаются с $112,5 \pm 8,5$ мм рт.ст. (на 1 этапе) до $100,8 \pm 12,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Снижение САД на 2 этапе, связано с гипотензивным действием пропофола, который снижает ОПСС. Однако на 3 этапе, что соответствует насыщению Кс, по сравнению с предыдущим, видно тенденцию к повышению средних значений САД до $103,7 \pm 13,6$ мм рт.ст., а на 4 этапе разница становится статистически достоверной, так как средние значения САД повышаются до $110,1 \pm 13,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Повышение средних значений САД на 3 и 4 этапах связано с насыщением организма ребенка Кс, который обладая кардиотоническим эффектом, быстро купирует гипотензию, вызванную пропофолом. На основных хирургических этапах (5 и 6), на высоте концентрации Кс (60 – 65%) средние значения САД были статистически достоверно выше ($116,4 \pm 13,4$ мм рт.ст. и $118,5 \pm 14,2$ мм рт.ст., соответственно), чем на 2 и 3 этапах ($p < 0,001$), но не различались от исходных. Даже после экстубации больного (7 этап) и в раннем

послеоперационном периоде (8 этап) средние значения САД ($116,3 \pm 12,5$ мм рт.ст. и $114,5 \pm 9,2$ мм рт.ст. соответственно) были статистически достоверно выше ($p < 0,001$), чем на 2 и 3 этапах, но не имели статистических различий с исходными значениями САД. Коэффициент ранговой корреляции по Кендалу составил $r = 0,34$, что свидетельствует о слабой связи средних значений САД с этапами исследования во время комбинированной анестезии Кс.

Таким образом, как показал дисперсионный анализ, проведенный у детей 3 группы, гипотензия, вызванная пропофолом во время индукции, быстро купируется насыщением ксенона, что статистически достоверно. Систолическое давление приближается к исходному и при поддержании комбинированной анестезии ксеноном на основных хирургических этапах, средние значения систолического артериального давления продолжают оставаться стабильными на протяжении всей анестезии.

Для изучения влияния ксеноновой анестезии на САД в 4 группе, был проведен дисперсный анализ повторных измерений на этапах исследования в по Фридману. Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 51.

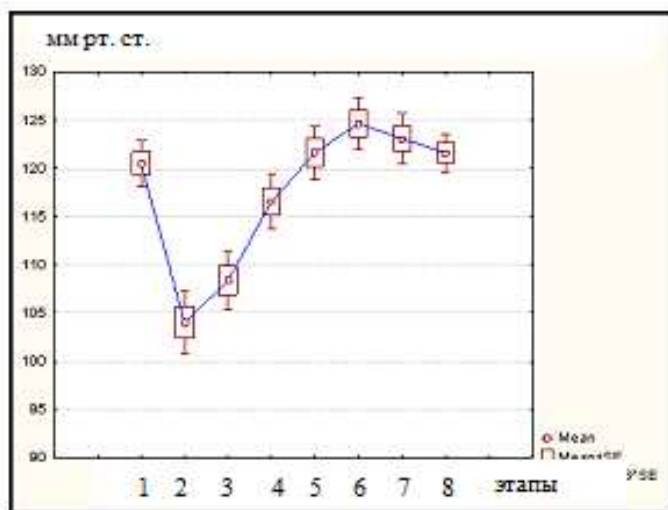


Рис. 51. Изменение средних значений САД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 4 группы.

На коробочном графике (рисунок 51) видно, что кривая средних значений САД у детей самой старшей - 4 группы, также, как и у младших выглядит в виде буквы «S». На 2 этапе, после проведенной внутривенной индукции пропофолом

средние значения САД статистически достоверно снижаются с $120,5 \pm 12,1$ мм рт.ст. до $104,0 \pm 16,1$ мм рт.ст., что на 13% ниже чем на 1 этапе ($p < 0,001$). Гипотензия вовремя 2 этапа, как и в предыдущей группе, связана с гипотензивным эффектом пропофола. По мере насыщения Кс, что соответствует 3 этапу исследования, видно, что средние значения САД, по сравнению со 2 этапом имеют только тенденцию к росту, достигая $108,4 \pm 14,8$ мм рт.ст.

Повышение САД на данном этапе находилось в прямой зависимости от концентрации Кс в НДС. При достижении целевой концентрации Кс 60 – 65%, что соответствует 4 этапу ($116,6 \pm 14,0$ мм рт.ст.), а также при поддержании анестезии – 5 и 6 этап ($121,6 \pm 14,0$ мм рт.ст., и $124,7 \pm 13,8$ мм рт.ст., соответственно) средние значения САД статистически достоверно превышали средние величины САД на 2 и 3 этапах исследования ($p < 0,001$) приближая их к исходным. После экстубации - 7 этап и в раннем послеоперационном периоде - 8 этап ($123,1 \pm 13,4$ мм рт.ст. и $121,6 \pm 9,9$ мм рт.ст., соответственно) средние величины САД не отличались статистически достоверно, как и во время операции от исходных значений. Коэффициент ранговой корреляции, как и в предыдущих группах, был низким ($r = 0,26$), что свидетельствует о слабой связи средних значений САД с этапами исследования во время анестезии ксеноном.

Таким образом, комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% с фентанилом, не зависимо от возраста ребенка и способа индукции статистически достоверно стабилизирует систолическое артериальное давление, а во время хирургических этапов анестезии обеспечивает стабильность систолического давления, приближая его к исходным значениям, что свидетельствует об отсутствии у ксенона кардиодепрессивного эффекта.

5.3 Изменение диастолического артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном

Для изучения влияния медицинского Кс на сосудистую систему, в исследовании проводился анализ средних значений диастолического давления на

8 этапах комбинированной анестезии. Известно, что диастолическое давление отражает эластичность и сопротивляемость стенок мелких периферических артерий. По его величине, на этапах исследования, оценивается влияние Кс на сосудистый тонус артерий. Повышение диастолического давления свидетельствует о повышении, а понижение - о снижении сосудистого тонуса. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 24.

Таблица 24

Изменение средних значений диастолического давления ($M \pm \sigma$) на этапах исследования

Группы	Этапы исследования							
	1 $M \pm \sigma$	2 $M \pm \sigma$	3 $M \pm \sigma$	4 $M \pm \sigma$	5 $M \pm \sigma$	6 $M \pm \sigma$	7 $M \pm \sigma$	8 $M \pm \sigma$
1 гр.	63,5±12,0*	55,1±10,5	60,3±11,8	65,1±14,1*	70,8±16,1	68,2±12,0*	68,0±14,4	63,1±9,4
2 гр.	67,6±13,9	53,3±13,8	58,9±12,8*	63,6±10,6*	66,7±11,9*	65,1±11,4*	68,8±9,8	65,9±11,7
3 гр.	67,4±10,9	56,8±12,3	61,0±14,1	67,2±14,5*	72,5±14,4	70,7±13,0	71,2±12,0	67,8±11,0
4 гр.	72,4±11,7	57,9±14,5	66,2±14,0	73,1±13,7	77,3±13,4	75,5±12,2	74,6±12,2	72,7±11,8
Среднее на этапе	69,3±12,2*	56,7±13,4	63,1±13,9	69,2±14,0	73,7±14,2	71,9±12,8	72,1±12,3	69,3±11,8
P <	0,001	0,39	0,02	0,001	0,02	0,001	0,03	0,001

Примечание: * изменения в группе статистически достоверные по сравнению с 4 группой.

Проведенный дисперсионный анализ по Фридману (таблица 24) средних значений ДАД показал, что межгрупповые различия (по вертикали), на этапах исследования статистически значимо различаются, за исключением 2 этапа. Более наглядно динамика средних значений ДАД в группах на этапах исследования представлена на рисунке 52.

Из представленного графика (рисунок 52) видно, что средние значения ДАД на 1 этапе исследования различаются. Проведенный дисперсионный анализ с помощью теста Tukey HSD выявил, что статистически достоверные различия ($p < 0,001$) средних значений ДАД были только между детьми 1 и 4 группы ($63,5 \pm 12,0$ мм рт.ст. и $72,4 \pm 11,7$ мм рт.ст., соответственно). Статистически достоверная разница между младшей и старшей возрастной группой обусловлена возрастными и физиологическими особенностями детей.

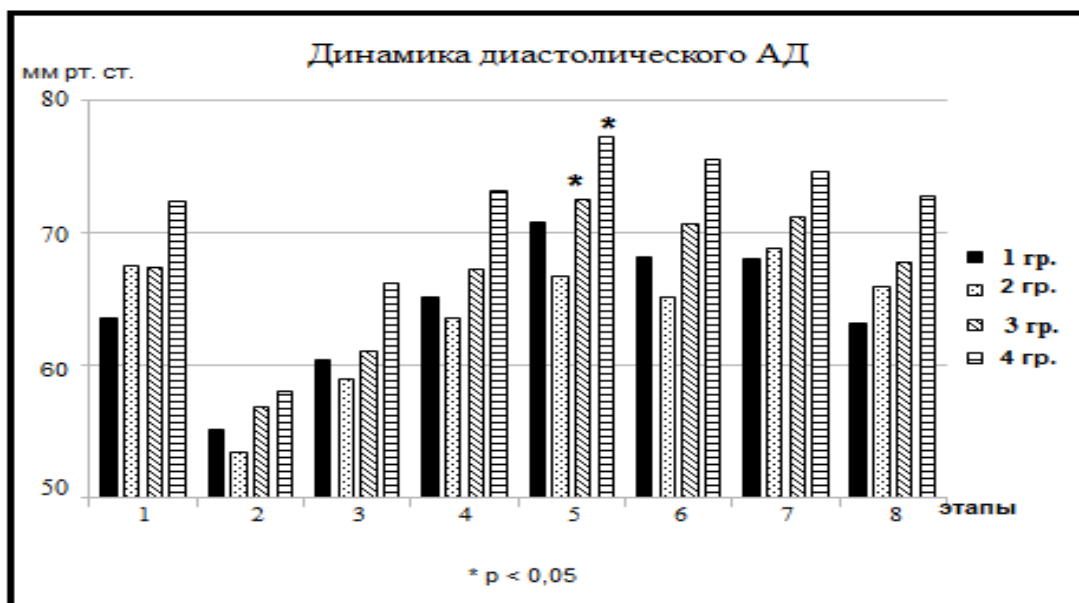


Рис. 52. Динамика средних значений ДАД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования; * - данные статистически достоверные по сравнению с 1 этапом ($p < 0,05$).

Дальнейшая динамика средних значений ДАД на этапах исследования аналогична во всех возрастных группах, во время индукции – 2 этап, видно снижение ДАД, при проведении насыщении Кс – 3 этап и проведении оперативного вмешательства – 4, 5 и 6 этап повышение ДАД до исходных значений и даже выше. Заключительные этапы (7 и 8 этап) приближают средние значения ДАД к исходным значениям.

Для изучения влияния комбинированной анестезии Кс на ДАД, в исследовании был проведен дисперсионный анализ средних значений ДАД на этапах исследования в каждой возрастной группе. Результаты дисперсионного анализа средних значений ДАД во время комбинированной анестезии Кс у детей 1 группы представлены на рисунке 53.

Из представленного коробочного графика (рисунок 53) видим, что если на 1 этапе средние значения ДАД соответствует исходным, то на 2 этапе видно статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение их на 12% (1 этап - $63,5 \pm 12,0$ мм рт.ст.; 2 этап - $55,1 \pm 10,5$ мм рт.ст.). Поскольку, 2 этап соответствует проведению ингаляционной индукции, то статистически значимое снижение средних значений ДАД было связано с ингаляционным анестетиком – Се, с его влиянием на ОПСС.

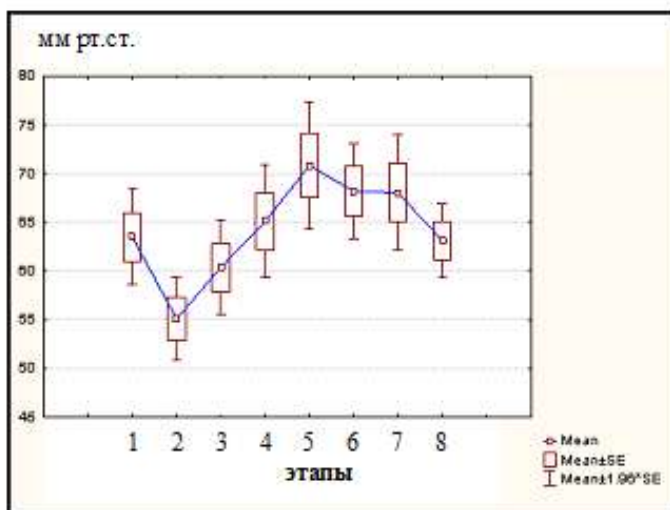


Рис. 53 Динамика средних значений ДАД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 1 группы.

На 3 этапе, видно тенденцию к повышению средних значений ДАД до $60,3 \pm 11,8$ мм рт.ст., по сравнению с предыдущим этапом. Тенденция к повышению ДАД на 3 этапе связана с насыщением Кс, который нивелирует гипотензивный эффект Се. Во время хирургических этапов - 4, 5 и 6 этап исследования, отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение средних значений ДАД ($65,1 \pm 14,1$ мм рт.ст.; $70,8 \pm 16,1$ мм рт.ст. и $68,2 \pm 12,0$ мм рт.ст., соответственно), по сравнению со 2 и 3 этапом исследования. Повышение средних значений ДАД на данных этапах зависело от концентрации Кс, который оказывал влияние на восстановление сосудистого тонуса и соответственно ОПСС. Сравнивая средние значения ДАД с 4 по 8 этап исследования с исходными данными, видим, что они не имеют статистически значимых различий. Низкий коэффициент конкордации ($r = 0,28$), свидетельствует об отсутствии связи средних значений ДАД предыдущего этапа с последующим и о независимости их на этапах исследования.

Таким образом, дисперсионный анализ средних значений диастолического давления у детей 1 группы показал, что общая комбинированная анестезия с использованием Кс в концентрации 55 – 65 % не оказывает статистически достоверного влияния на диастолическое давление, как в ходе операции (4, 5, 6

этап), так и после её завершения (7, 8 этап), по сравнению с исходными значениями.

Дисперсионный анализ по Фридману средних значений ДАД на этапах исследования во время ксеноновой анестезии у детей 2 группы представлен на рисунке 54.

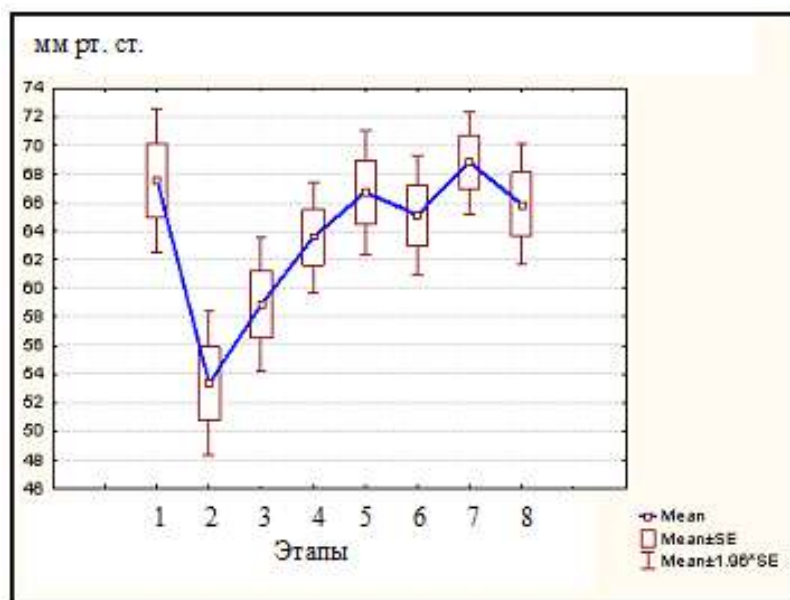


Рис. 54. Динамика средних значений ДАД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 2 группы.

Из представленного коробочного графика (рисунок 54) видно, что кривая средних значений ДАД во 2 группе похожая на кривую в 1 группе. Схожесть динамики средних значений ДАД на этапах исследования обусловлена аналогичной премедикацией, индукцией и поддержанием анестезии. На 2 этапе исследования, при проведении индукции Се, средние значения ДАД статистически достоверно снижаются с $67,6 \pm 13,9$ мм рт.ст. до $53,3 \pm 13,8$ мм рт.ст., что на 20% ниже, чем на 1 этапе ($p < 0,001$).

Снижение средних значений ДАД на 2 этапе связано с проведением индукции Се, который снижает ОПСС. На 3 этапе, видим тенденцию к повышению средних значений ДАД до $58,9 \pm 12,8$ мм рт.ст., что на 9% выше, чем оно было на 2 этапе. Повышение средних значений ДАД на 3 этапе связано с насыщением Кс, который восстанавливая тонус сосудов быстро нивелирует гипотензивный эффект Се. Во время хирургических этапов (4, 5 и 6 этап), на

высоте концентрации Кс в НДС 65 – 55%, средние значения ДАД статистически достоверно ($p < 0,001$) повышаются ($63,6 \pm 10,6$ мм рт.ст.; $66,7 \pm 11,9$ мм рт.ст.; $65,1 \pm 11,4$ мм рт.ст., соответственно), по сравнению со 2 и 3 этапами. Но различия были статистически недостоверные по сравнению со средними значениями ДАД на исходном этапе. Во время экстубации (7 этап) и в раннем послеоперационном периоде (8 этап), средние значения ДАД ($68,8 \pm 9,8$ мм рт.ст. и $65,9 \pm 11,7$ мм рт.ст., соответственно), статистически достоверно не различались от средних значений 1 этапа. Коэффициент конкордации ($r = 0,19$), свидетельствует об отсутствии связи средних значений ДАД с этапами исследования.

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ по Фридману средних значений диастолического давления, на этапах исследования у детей 2 группы показал, что общая комбинированная анестезия с использованием Кс в концентрации анестетика 55 – 65% во время хирургических этапов анестезии, а также после её завершения, не оказывает статистически значимого влияния на средние значения диастолического давления и, следовательно, сосудистый тонус в возрасте от 3 до 7 лет.

Результаты дисперсионного анализа по Фридману средних значений ДАД на этапах исследования у детей 3 группы представлены на рисунке 55.

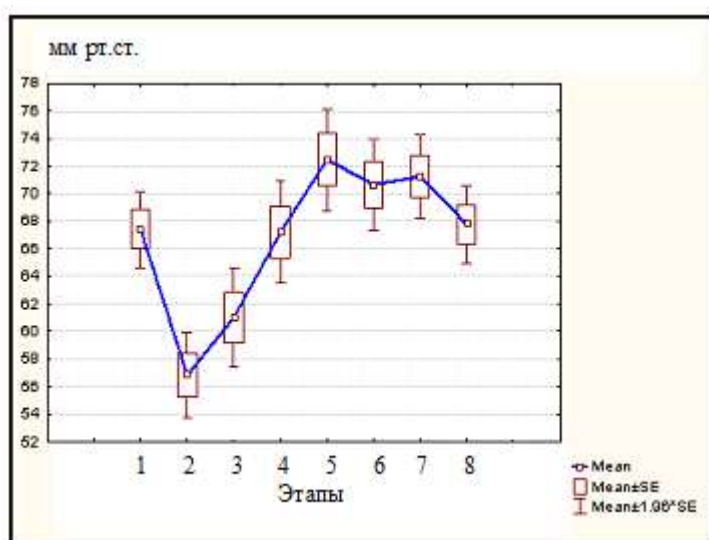


Рис. 55. Динамика средних значений ДАД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 3 группы.

Из представленного коробочного графика (рисунок 55) видно, что средние значения ДАД на 2 этапе ($56,8 \pm 12,3$ мм рт.ст.) статистически достоверно ($p < 0,001$) ниже на 16%, по сравнению с 1 этапом ($67,4 \pm 10,9$ мм рт.ст.). Снижение ДАД на 2 этапе, как и в предыдущих группах связано с индукцией, которая в 3 группе проводилась пропофолом. На 3 этапе, что соответствует насыщению Кс, видно тенденцию к повышению средних значений ДАД до $61,0 \pm 14,1$ мм рт.ст., что на 8% выше, в сравнении со 2 этапом, но без статистически значимой разницы ниже, чем на 1 этапе. Во время хирургических этапов (4, 5 и 6 этап), на высоте концентрации Кс до 60 - 65% средние значения ДАД были статистически достоверно ($p < 0,001$) выше ($67,2 \pm 14,5$ мм рт.ст.; $72,5 \pm 14,4$ мм рт.ст. и $70,7 \pm 13,0$ мм рт.ст., соответственно), чем на 2 и 3 этапе исследования. Но сравнивая средние значения ДАД во время 4, 5, 6 этапа с 1 этапом, видим, что значения статистически значимо не различаются. Отсутствие статистически достоверных различий в средних значениях ДАД, во время хирургических этапов, на высоте концентрации Кс, по сравнению с исходными значениями свидетельствует о том, что анестетик не оказывает влияние на уровень ДАД.

После экстубации (7 этап) и в раннем послеоперационном периоде (8 этап), средние значения ДАД ($71,2 \pm 12,0$ мм рт.ст. и $67,8 \pm 11,0$ мм рт.ст., соответственно) имели тенденцию к снижению, по сравнению с 5 и 6 этапом и приближались к исходным. Поскольку на 7 и 8 этапах исследования подача Кс прекращалась, а средние значения ДАД возвращались к исходным, то это свидетельствовало о влиянии анестетика (без статистически достоверной разницы) на величину ДАД. Низкий коэффициент конкордации ($r = 0,2$), свидетельствовал об отсутствии связи средних значений ДАД с этапами исследования анестезии.

Таким образом, дисперсионный анализ по Фридману показал, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 – 65% у детей 3 группы, быстро нивелирует снижение диастолического давления, вызываемое препаратами для индукции, а в ходе поддержания анестезии и после её

завершения обеспечивает его стабильность без статистически значимой разницы с исходными значениями.

Дисперсионный анализ по Фридману средних значений ДАД во время комбинированной анестезии Кс у детей 4 группы представлены на рисунке 56.

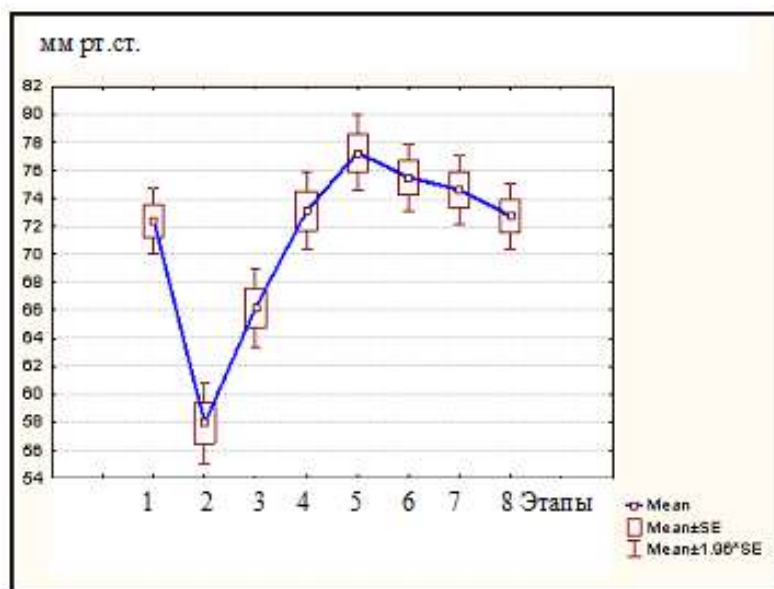


Рис. 56. Динамика средних значений ДАД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования у детей 4 группы.

Из представленного коробочного графика (рисунок 56) видно, что средние значения ДАД как и в предыдущих группах, во время 2 этапа статистически достоверно снижаются с $72,4 \pm 11,7$ мм рт.ст. до $57,9 \pm 14,5$ мм рт.ст., что на 20% ниже, чем на 1 этапе исследования ($p < 0,001$). Снижение средних значений ДАД во время 2 этапа, как и в предыдущей группе обусловлено введением пропофола, который снижает ОПСС. На 3 этапе, после насыщения Кс, видим статистически достоверное повышение ($p < 0,001$) средних значений ДАД до $66,2 \pm 14,0$ мм рт.ст., что на 15% выше, чем на 2 этапе, но статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем до начала анестезии.

Во время хирургических этапов (4, 5 и 6 этап), на высоте концентрации Кс в НДС средние значения ДАД были статистически достоверно ($p < 0,001$) выше ($73,1 \pm 13,7$ мм рт.ст.; $77,3 \pm 13,4$ мм рт.ст. и $75,5 \pm 12,2$ мм рт.ст., соответственно), чем на 2 и 3 этапе исследования. Но проводя сравнение средних значений ДАД на 4, 5 и 6 этапе, со средними значениями 1 этапа, видно, что они

не имеют статистически значимых различий. На 7 этапе после экстубации и после операции на 8 этапе, средние значения ДАД ($74,6 \pm 12,2$ мм рт.ст. и $72,7 \pm 11,8$ мм рт.ст., соответственно) статистически значимо не различались по сравнению с исходными значениями. Коэффициент конкордации, как и в предыдущих группах, был низкий ($r = 0,24$), что свидетельствовало об отсутствии связи средних значений ДАД с этапами исследования.

Таким образом, проведенное исследование по изучению влияния ксенона на диастолическое давление показало, что комбинированная анестезия в концентрации ксенона 60 – 65% после проведенной индукции быстро стабилизирует диастолическое давление, повышая его до исходных значений, а на основных хирургических этапах поддерживает стабильным, что свидетельствует о поддержании ксеноном сосудистого тонуса у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Данное свойства ксенона выгодно отличает его от всех известных ингаляционных анестетиков (галотан, изофлуран, севофлуран и т.д.), которые, снижая ОПСС, вызывают гипотензию, что ограничивает их применение у детей с гиповолемией, в состоянии шока и открывает перспективы применения в данных состояниях ксенону.

5.4 Изменение среднего артериального давления на этапах исследования комбинированной анестезии ксеноном

Для изучения влияния Кс на периферический кровоток, нами был проведен анализ изменений средних значений АДср. в группах на этапах исследования. АДср. определяет уровень периферического кровотока, величина которого не изменяется по мере продвижения пульсовой волны от проксимального отдела аорты к ее разветвлениям и не зависит от погрешностей измерения. Результаты исследования изменений средних значений АДср. в группах, на этапах исследования с проведенным дисперсионным анализом по Фридману (по вертикали столбцов) представлены в таблице 25.

Изменение средних значений АД ср. ($M \pm \sigma$) на этапах исследования

Группы	Этапы исследования							
	1 $M \pm \sigma$	2 $M \pm \sigma$	3 $M \pm \sigma$	4 $M \pm \sigma$	5 $M \pm \sigma$	6 $M \pm \sigma$	7 $M \pm \sigma$	8 $M \pm \sigma$
1 гр.	72,0 $\pm$ 12,5*	65,7 $\pm$ 11,0	69,7 $\pm$ 12,4	74,8 $\pm$ 13,7*	80,9 $\pm$ 14,9	78,3 $\pm$ 11,5	76,3 $\pm$ 13,4	73,5 $\pm$ 9,8
2 гр.	75,8 $\pm$ 14,4	63,0 $\pm$ 11,8	68,4 $\pm$ 12,3*	74,0 $\pm$ 9,6*	77,7 $\pm$ 11,2	77,0 $\pm$ 10,7	79,6 $\pm$ 10,1	72,5 $\pm$ 10,3
3 гр.	75,2 $\pm$ 10,9*	65,3 $\pm$ 11,7	70,1 $\pm$ 13,7*	76,7 $\pm$ 13,7*	82,6 $\pm$ 14,2	81,5 $\pm$ 12,7	79,9 $\pm$ 11,8	75,9 $\pm$ 8,9
4 гр.	81,8 $\pm$ 12,1	67,8 $\pm$ 12,8	76,1 $\pm$ 14,2	83,3 $\pm$ 13,7	86,7 $\pm$ 13,9	85,5 $\pm$ 12,2	84,1 $\pm$ 12,8	81,7 $\pm$ 11,0
Среднее на этапе	77,9 $\pm$ 12,6	66,1 $\pm$ 12,1	72,6 $\pm$ 13,9	79,2 $\pm$ 13,7	83,6 $\pm$ 14,1	82,3 $\pm$ 12,4	81,4 $\pm$ 12,4	77,8 $\pm$ 10,8
P <	0,001	0,27	0,01	0,001	0,01	0,01	0,02	0,001

Примечание: * изменения статистически достоверные (сравнение по вертикали столбца) по сравнению с 4 группой.

Дисперсионный анализ по Фридману средних значений АДср. в возрастных группах (таблица 25) показал, что значения на каждом из этапов имеют статистически значимые различия, кроме 2 этапа. Для лучшей иллюстрации динамика АДср. в исследуемых группах представлена на рисунке 57.

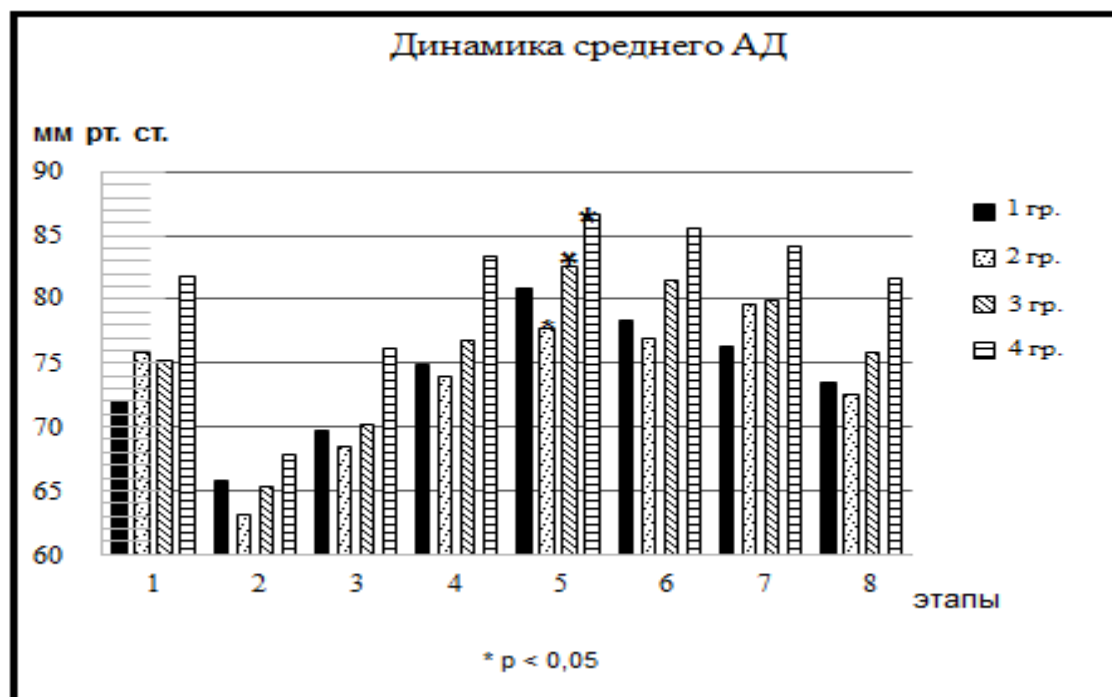


Рис. 57. Динамика среднего АД ($M \pm \sigma$) на этапах исследования; * - данные статистически достоверные по сравнению с 1 этапом ($p < 0,05$).

Анализируя динамику АДср. в группах на этапах исследования (рисунок 57) видно, что величина средних значений, как и предыдущих графиках (САД, ДАД) напоминает горизонтально расположенную букву «S». На 2 этапе величина средних

значений АДср. в группах, по сравнению с исходными имеет тенденцию к снижению, что связано с проведением индукции (Се, пропофол), которые снижают ОПСС и приводят к гипотензии. Однако на 3 этапе, при насыщении Кс видно тенденцию к росту средних значений АДср., которые на 4 этапе сравниваются с исходными, а на 5 и 6 этапе остаются стабильными.

Повышение средних значений АДср. на хирургических этапах совпадает с ростом концентрации Кс в НДС до 60 – 65%. По завершению анестезии Кс, когда прекращается подача Кс (7 и 8 этап), видна тенденция к снижению АДср., по сравнению с хирургическими этапами, величины которого приближаются к исходным.

Для более детального анализа динамики АДср. на этапах исследования был проведен дисперсионный анализ его величин в каждой возрастной группе. Результаты проведенного анализа у детей 1 группы представлены на рисунке 58.

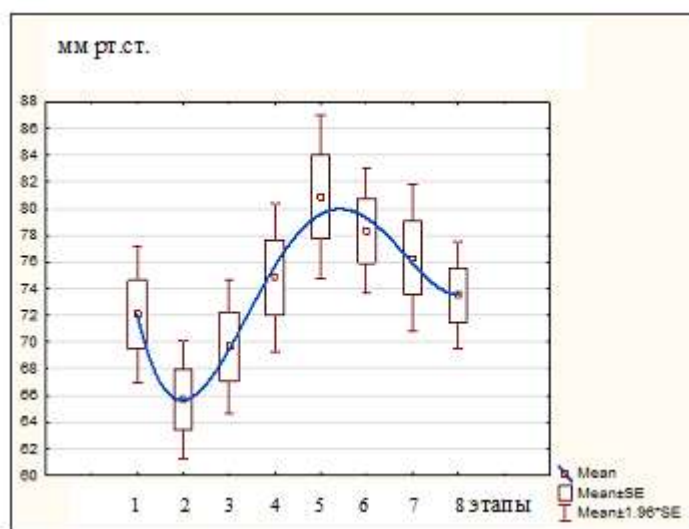


Рис. 58. Динамика средних значений АДср. ($M \pm \sigma$) на этапах исследования в 1 группе.

Проведенный тест Tukey HSD показал (рисунок 58), что у детей 1 группы средние значения АДср. на 2 этапе ($65,7 \pm 11,0$ мм рт.ст.) имели тенденцию к снижению на 9%, по сравнению с 1 этапом ($72,0 \pm 12,5$ мм рт.ст.). Снижение средних значений АДср. на 2 этапе было связано с индукцией Се, но при насыщении Кс на 3 этапе, видим обратную тенденцию к повышению АДср., обусловленную кардиотоническим эффектом инертного газа. На 4 этапе

исследования концентрация Кс достигает максимальных значений (60 - 65%), что соответствует завершению насыщения организма ребенка Кс.

Средние значения АДср. к 4 этапу исследования на высоте концентрации Кс имеют тенденцию к повышению, по сравнению с предыдущим этапом, достигая $74,8 \pm 13,7$ мм рт.ст., но статистически достоверно ($p < 0,004$) различаются от значений 2 этапа. На 5 этапе исследования средние значения АДср. без статистической достоверности повышались до $80,9 \pm 14,9$ мм рт.ст., по сравнению с 4 этапом, но статистически достоверно ($p < 0,01$) были выше, чем на 1, 2 и 3 этапе ($72,0 \pm 12,5$ мм рт.ст.; $65,7 \pm 11,0$ мм рт.ст. и $69,7 \pm 12,4$ мм рт.ст., соответственно). Статистически достоверное повышение АДср. на 5 этапе, по сравнению со 2, 3 и 4 этапом подтверждает данные о том, что Кс, обладая кардиотоническим эффектом, в концентрации 60 - 65%, нивелирует гипотензивный эффект Се, используемого при индукции. Статистически достоверное превышение ($p < 0,007$) средних значений АДср. на 11% во время 5 этапа, по сравнению с 1 этапом, свидетельствует о позитивном влиянии Кс на периферический и органный кровоток. Из графика видно, что на 6, 7 и 8 этапе исследования ($78,3 \pm 11,5$ мм рт.ст.; $76,3 \pm 13,4$ мм рт.ст. и $73,5 \pm 9,8$ мм рт.ст., соответственно), средние значения АДср. не отличались статистически значимо от исходных значений (1 этапа). Низкий индекс конкордации у детей 1 группы на протяжении 8 этапов ($r = 0,29$), свидетельствует об отсутствии связи средних значений АДср. с этапами исследования.

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ средних величин АД среднего у детей 1 группы показал, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 – 65%, статистически достоверно, после проведения индукции нивелирует гипотензивный эффект Се, а во время хирургических этапов, статистически достоверно, повышает среднее АД на 11% выше от исходного.

Анализ динамики средних значений АДср. на протяжении 8 этапов исследования, проведенный с помощью теста Tukey HSD у детей 2 группы представлен на рисунке 59.

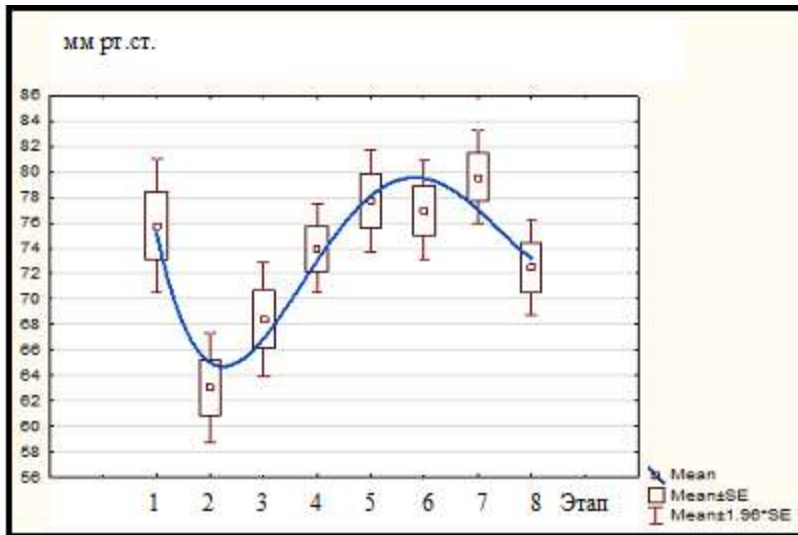


Рис. 59. Динамика средних значений АДср. ($M \pm \sigma$) на этапах исследования во 2 группе.

Как видно на коробочном графике (рисунок 59), кривая средних значений АДср. на этапах исследования у детей 2 группы выглядит в целом, как и в 1 группе в виде горизонтальной буквы «S». После проведенной индукции Се (2 этап), средние значения АДср., статистически достоверно ($p < 0,001$) снижаются до $63,0 \pm 11,8$ мм рт.ст., что на 16% ниже, чем на 1 этапе ($75,8 \pm 14,4$ мм рт.ст.). Снижение АДср. на 2 этапе, как и в предыдущей группе, связано с ингаляционной индукцией Се, который, снижая ОПСС, вызывает гипотензию. На 3 этапе исследования, по сравнению со 2 этапом, во время насыщения Кс, видна тенденция к повышению средних значений АДср. до $68,4 \pm 12,3$ мм рт.ст..

На 4 этапе исследования тенденция к росту АД сред. сохраняется и средние значения достигают $74,0 \pm 9,6$ мм рт.ст., что статистически достоверно выше, чем на 2 этапе ($p < 0,001$), но статистически значимо не различается от исходных значений. Статистически значимое повышение средних значений АДср. к 4 этапу по сравнению со 2 этапом, свидетельствует о том, что Кс как и в 1 группе, обладая кардиотоническим эффектом нивелирует гипотензивный эффект Се. Во время 4, 5 и 6 этапа ($74,0 \pm 9,6$ мм рт.ст.; $77,7 \pm 11,2$ мм рт.ст. и $77,0 \pm 10,7$ мм рт.ст., соответственно), средние значения АДср. статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем на 2 и 3 этапах ($63,0 \pm 11,8$ мм рт.ст. и $68,4 \pm 12,3$ мм рт.ст.). Но при сравнении средних значений АДср. во время операции (4, 5, 6 этап) с 1 этапом,

было выявлено, что величины не имели статистически достоверных различий с исходными значениями. Поскольку, во время хирургических этапов, концентрация Кс была максимальной и достигала 60 – 65%, а АДср. не имело статистически достоверных различий с исходным, то следует утверждать, что комбинированная анестезия не оказывает депрессивного влияния на гемодинамику, поддерживая на должном уровне органную и тканевую перфузию.

На 7 и 8 этапе исследования средние значения АДср. ($79,6 \pm 10,1$ мм рт.ст. и $72,5 \pm 10,3$ мм рт.ст), так же не имели статистически значимых различий с исходными, как и в ходе операции. Индекс конкордации у детей 2 группы на протяжении 8 этапов составил $r = 0,24$, что свидетельствует об отсутствии связи средних значений АДср. с этапами исследования анестезии и их независимости.

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ средних величин АДср. на этапах исследования у детей 2 группы показал, что общая комбинированная анестезия с применением Кс в концентрации 55 – 65%, статистически достоверно нивелирует гипотензивный эффект Се после индукции, а в ходе оперативного вмешательства обеспечивает стабильность АДср., без статистически достоверной разницы приближая его к исходным значениям.

Дисперсионный анализ средних значений АДср. на этапах исследования у детей 3 группы представлены на рисунке 60.

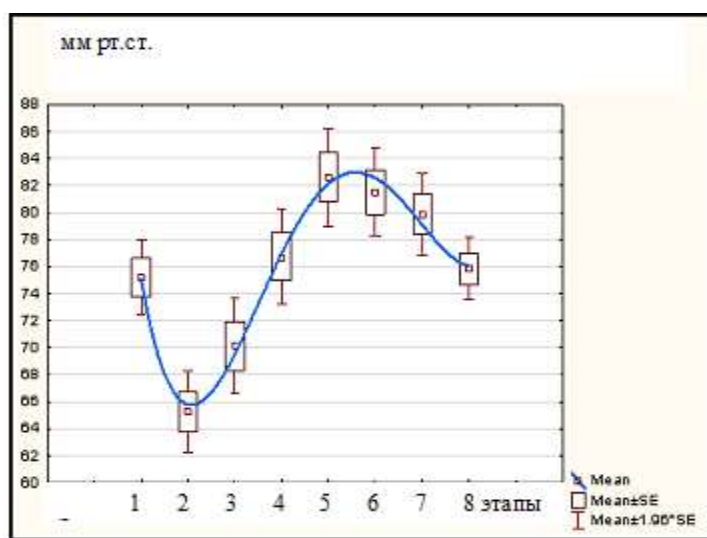


Рис. 60. Динамика средних значений АДср. ($M \pm \sigma$) на этапах исследования в 3 группе.

На коробочном графике (рисунка 60), видно, что кривая динамики средних значений АДср. у детей 3 группы похожа на предыдущие. Если на 1 этапе средние значения АДср. составили $74,7 \pm 10,5$ мм рт.ст., что соответствовало возрасту детей в данной группе, то после проведенной внутривенной индукции пропофолом, средние значения статистически достоверно ($p < 0,001$) снизились на 9% и составили $65,4 \pm 11,7$ мм рт.ст.. Снижение АДср. на 2 этапе, обусловлено влиянием пропофола на ОПСС. Однако, во время 3 этапа, при насыщении Кс видно статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение средних значений АДср. до $70,1 \pm 13,7$ мм рт.ст., что на 7% выше, чем на предыдущем этапе. Повышение средних величин АДср. на 3 этапе связано, как и в предыдущих группах, с насыщением Кс, который за счет кардиотонического эффекта быстро купирует гипотензию, вызванную пропофолом. На 4 этапе, в момент разреза кожи, средние значения АДср. повысились до $76,7 \pm 13,8$ мм рт.ст., что было статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем на 2 и 3 этапах исследования ($65,4 \pm 11,7$ мм рт.ст. и $70,1 \pm 13,7$ мм рт.ст.). Повышение АДср. на 4 этапе было связано с наибольшей концентрацией Кс в НДС и его стабилизирующим эффектом на гемодинамику. На 5 этапе исследования, что соответствует основному оперативному вмешательству и концентрации Кс 60 – 65%, средние значения АДср. были наибольшими в ходе всего исследования и составляли $82,6 \pm 14,3$ мм рт.ст.. Статистически достоверное ($p < 0,01$) превышение средних значений АДср. на 5 этапе по сравнению предыдущими этапами свидетельствует о позитивном влиянии Кс на периферический и органный кровоток в ходе операции. На 6 и 7 этапе исследования средние значения АДср. ($81,4 \pm 12,7$ мм рт.ст. и $79,7 \pm 11,8$ мм рт.ст., соответственно), статистически достоверно ($p < 0,001$) были выше, чем на 1, 2 и 3 этапах исследования ($74,7 \pm 10,5$ мм рт.ст.; $65,4 \pm 11,7$ мм рт.ст. и $70,1 \pm 13,7$ мм рт.ст., соответственно). Но в сравнении с 4 и 5 этапом, средние значения АДср. на 6 и 7 этапах статистически значимо не различались, что свидетельствует о том, что присутствие Кс в НДС статистически достоверно повышает величину АДср.. В послеоперационном периоде, что соответствует 8 этапу ($75,7 \pm 8,9$ мм рт.ст.), средняя величина АДср. не различается статистически от исходных

значений, что связано с инертностью используемого анестетика и быстрым выведением его из организма. Низкий коэффициент конкордации ($r = 0,25$), свидетельствует об отсутствии связи средних значений АДср. с этапами исследования анестезии.

Таким образом, дисперсионный анализ, проведенный с помощью теста Tukey HSD у детей 3 группы показал, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% статистически достоверно повышает АДср. как после проведенной индукции, так и в ходе оперативного вмешательства, превышая средние значения на исходном этапе превышает исходные значения, что позитивно сказывается на периферический и органный кровоток у детей в возрасте от 7 до 12 лет.

Результаты дисперсионного анализа средних значений АДср. на этапах исследования у детей 4 группы представлены на рисунке 61.

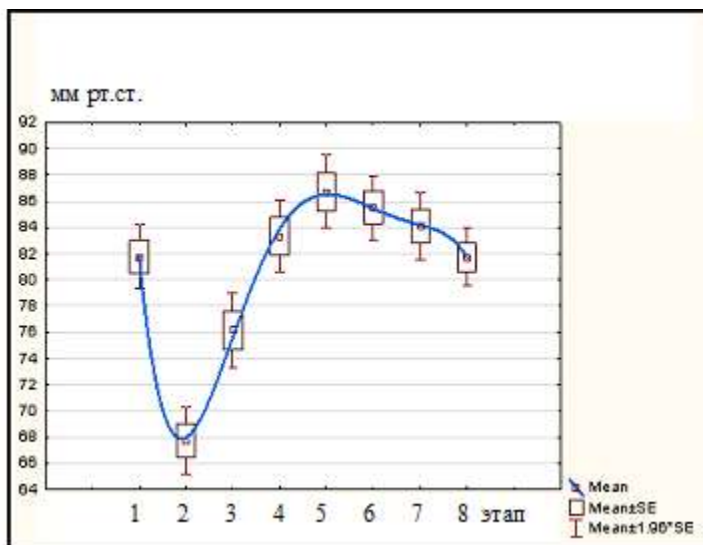


Рис.61. Динамика средних значений АДср. ($M \pm \sigma$) на этапах исследования в 4 группе.

Как видно на коробочном графике (рисунок 61), кривая средних значений АДср. у детей 4 группы напоминает кривую в 3 группе. Это связано с тем, что методика индукции и поддержания анестезии одинаковые, за исключением доз препаратов, которые рассчитываются на возраст и вес ребенка. Из графика видно, что после проведенной индукции пропофолом (2 этап), средние значения АДср., статистически достоверно ($p < 0,001$) снижаются до $67,6 \pm 12,9$ мм рт.ст., что на

17% ниже, чем они были на 1 этапе ($81,7 \pm 12,0$ мм рт.ст.). Снижение АДср. на 2 этапе, как и в предыдущей группе, было связано с пропופолом, используемого при индукции, который оказывает депрессивное действие на сердечно-сосудистую систему за счет прямой депрессии миокарда и влияния на гладкую мускулатуру сосудов. На 3 этапе исследования, видно статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение средних значений АДср. до $75,9 \pm 14,2$ мм рт.ст., что на 11% выше, чем на 2 этапе. Статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение средних значений АДср. на 3 этапе исследования связано с периодом насыщения Кс, который обладая кардиотоническим эффектом быстро повышает АДср. к 4 этапу до исходных значений. На графике видно, что средние значения АДср. на 4 этапе ($83,4 \pm 13,7$ мм рт.ст.), что соответствует наибольшей концентрации Кс (60 - 65%), статистически достоверно ($p < 0,001$) выше, чем на 2 и 3 этапе, но не отличаются статистически достоверно от средних значений 1 этапа. Статистически значимое повышение средних значений АДср. к 4 этапу, по сравнению с двумя предыдущими, свидетельствует о том, что Кс восстанавливает периферический и органный кровоток, который страдает после индукции. Во время проведения оперативного вмешательства (4, 5 и 6 этап), на графике видно, что средние значения АДср. ($83,4 \pm 13,7$ мм рт.ст.; $86,9 \pm 13,9$ мм рт.ст. и $85,6 \pm 12,2$ мм рт.ст., соответственно) статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем на 2 и 3 этапе ($67,6 \pm 12,9$ мм рт.ст. и $75,9 \pm 14,2$ мм рт.ст., соответственно). Учитывая, что на хирургических этапах концентрация Кс была максимальной, а средние значения АДср. на 4 и 6 этапах не имели статистически достоверной разницы с исходными значениями, а на 5 этапе даже превышали их ($p < 0,01$), то следует утверждать, что Кс в концентрации 60 – 65% позитивно влияет на поддержание периферического и органного кровотока. Во время 7 этапа средняя величина АДср. ($84,1 \pm 12,8$ мм рт.ст.), статистически не отличалась от 1, 4 и 6 этапов, но достоверно отличалась от 5 этапа ($p < 0,01$), что свидетельствует о поддержании периферического кровотока даже при концентрации Кс и после прекращения его подачи. На 8 этапе исследования средние значения АДср. ($81,8 \pm 11,0$ мм рт.ст.) статистически значимо не различались как от 1 этапа, так и от 4, 5 и 6 этапа, что

являлось свидетельством поддержания удовлетворительного периферического и органного кровотока даже после анестезии. Низкие значения индекса конкордации ($r = 0,25$), свидетельствовали об отсутствии связи средних значений АДср. с этапами исследования.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что комбинированная анестезия ксеноном у детей в возрасте от 1 года до 18 лет обладает эффектом стабилизации гемодинамики как в период насыщения ребенка ксеноном до концентрации 60 – 65%, быстро нивелируя гипотензивный эффект препаратов, используемых для индукции, так и в период поддержания анестезии, поддерживая периферический и органный кровоток на должном уровне в ходе всего оперативного вмешательства. По свойствам стабилизации гемодинамики ксенон выгодно отличается от всех известных ингаляционных анестетиков (севофлуран, галотан, изофлуран и т.д), что позволяет обоснованно применять его у детей с гемодинамической нестабильностью, нарушенной тканевой перфузией, с централизацией кровообращения (т.е. у шоковых больных).

5.5 Изменения параметров центральной гемодинамики при анестезии ксеноном

При изучении комбинированной анестезии ксеноном, для исследователей несомненный интерес представляют не только изменения периферической гемодинамики, но и центральной.

Многочисленные исследования, проведенные у взрослых больных, показали, что Кс, не влияет на сократительную способность миокарда, сосудистый тонус, поддерживает среднее артериальное давление и фракцию выброса левого желудочка. Сегодня, благодаря позитивным гемодинамическим эффектам, Кс находит применение во взрослой анестезиологии не только в общей хирургии, но и кардиоанестезиологии, и в интенсивной терапии. Учитывая позитивное влияние Кс на гемодинамику у взрослых пациентов и отсутствие подобных исследований у детей, в НИИ НДХиТ было проведено исследование по

изучению влияния инертного анестетика на центральную гемодинамику во время оперативных вмешательств у детей.

Учитывая технические сложности при изучении центральной гемодинамики, в исследование вошла небольшая группа детей – 30 больных, в возрасте от 5 до 17 лет (10 - 30,3% девочки и 20 - 66,7% мальчики), поступивших в клинику для хирургического лечения, с оценкой по ASA I - III. Всем детям была проведена эндотрахеальная сбалансированная анестезия с применением медицинского Кс при следующих оперативных вмешательствах: аппендэктомия - 10 (34,3%), грыжесечение - 8 (26,7%), операция Иванисевича - 6 (20,0%), пластика посттравматических дефектов кожи и мягких тканей - 4 (13,3%), разделение спаек брюшной полости - 2 (6,7%). Центральную гемодинамику исследовали с помощью ЭХО кардиографии (Philips HD 11, Нидерланды) методом Teincholz по длинной оси из парастернального доступа с определением конечного диастолического размера левого желудочка (КДР), конечного систолического размера левого желудочка (КСР), ударного (УО), минутного объема сердца (МОС) и фракции выброса левого желудочка (ФВ). Исследование проводилось на 3 этапах: 1 этап - до проведения анестезии, 2 этап - во время анестезии Кс и 3 этап - после анестезии Кс. Учитывая разнообразность включаемой хирургической патологии у детей, вошедших в исследование, перед анестезией у экстренных больных проводилась предоперационная подготовка, исключая обезвоживание. Дети с гиповолемией, кровопотерей в данное исследование не вошли. Для коррекции обезвоживания у экстренных больных проводилась инфузия кристаллоидами (стерофундин, физиологический раствор) продолжительностью от 40 мин до 90 мин. Объем инфузионной терапии составлял от 7,5 до 12 мл/кг. У всех детей в ходе проведения анестезии интраоперационная инфузия включала кристаллоиды в дозе от 10 до 12,5 мл/кг/час. Дети с интраоперационной кровопотерей, требующей трансфузии препаратов крови и вolemически активных препаратов, в данное исследование не вошли.

Результаты проведенного исследования изменений параметров гемодинамики при ксеноновой анестезии представлены в таблице 26.

Перед проведением анализа полученных результатов исследования (таблица 26), была проведена их проверка на нормальный закон распределения данных. Учитывая отсутствие нормального закона распределения, в дальнейшем при статистическом анализе использовались непараметрические критерии (по Фридману), которые не зависят от форм распределений данных.

Таблица 26

Результаты исследования гемодинамики при анестезии ксеноном у детей

Параметры центральной гемодинамики	Этапы исследования		
	1 этап	2 этап	3 этап
ЧСС (в мин)	105 ± 16	93 ± 18	98 ± 11
САД	110,6 ± 10,7	122,2 ± 12,9*	119,8 ± 10,0*
ДАД	60,6 ± 9,2	74,7 ± 14,4*	69,9 ± 10,1*
АДср.	72,8 ± 9,4	85,5 ± 9,7**	80,2 ± 8,1**
ФВ (%)	64,9 ± 11,8	69,3 ± 8,09,7	65,0 ± 7,2*
УО (см ³)	44,9 ± 17,8	58,6 ± 20,4**	50,9 ± 15,8**
МОС (л/мин)	4,7 ± 2,0	5,4 ± 1,9*	5,6 ± 1,5
КДР (см)	3,9 ± 0,6*	4,3 ± 0,6*	4,1 ± 0,6*
КСР (см)	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,4

Примечание: *- $p < 0,05$ и ** - $p < 0,001$ - изменения статистически значимые по отношению к 1 этапу.

Изменения средних значений ЧСС, САД, ДАД, АДср. в данном исследовании не отличались от описанных выше, поэтому в данном исследовании будут рассматриваться и анализироваться только показатели центральной гемодинамики.

Для изучения влияния Кс на насосную функцию сердца, был проведен анализ средних значений ФВ на этапах исследования. Как видим из таблицы 27,

на 1 этапе исследования, средние значения ФВ составили $64,9 \pm 11,8\%$, тогда как на 2 этапе величина ФВ имела тенденцию к повышению и составила $69,3 \pm 8\%$.

На 3 этапе исследования, по сравнению со 2 этапом, происходило статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение средних значений ФВ до $65,0 \pm 7,2\%$. Отсутствие статистически значимых изменений средних значений ФВ при проведении анестезии Кс свидетельствует о том, что в концентрации 60 - 65% Кс не оказывает депрессивного влияния на работу сердца и удовлетворяет потребности организма в эффективном кровоснабжении.

Поскольку значения ФВ зависят от значений УО, в исследовании была проанализирована динамика средних значений УО, результаты представлены на рисунке 62.

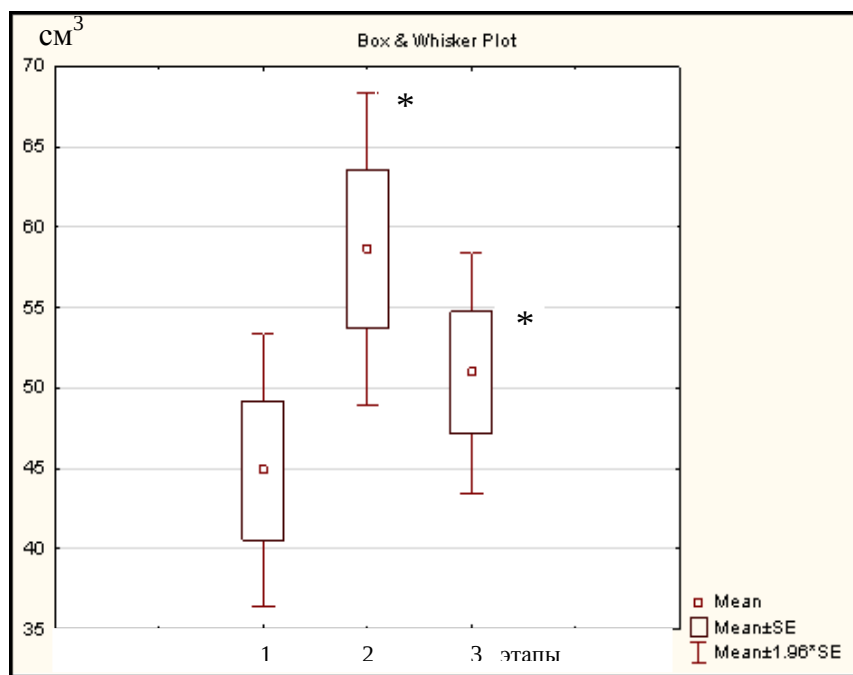


Рис. 62. Динамика средних значений УО на этапах исследования; * - статистически достоверные различия на 2 и 3 этапах по сравнению с 1 этапом ($p < 0,001$).

Как видно из представленного графика (рисунок 62), на 2 этапе исследования, средние значения УО были на 30% выше, по сравнению с 1 этапом (1 этап - $44,9 \pm 17,8$ см³; 2 этап - $58,6 \pm 20,4$ см³), отличие являлось статистически достоверным ($p < 0,001$). На 3 этапе исследования, было выявлено статистически

достоверное снижение средней величины УО до $50,9 \pm 15,8 \text{ см}^3$, что на 13% ниже, чем на 2 этапе исследования ($p < 0,001$).

Статистически достоверное повышение средней величины УО на высоте концентрации Кс и после её завершения, по сравнению с исходными данными, свидетельствует о положительном влиянии Кс на сократительную способность миокарда не только во время анестезии Кс, но и после её окончания.

Для оценки функционального состояния сердца во время анестезии Кс был проанализирован МОС, результаты проведенного исследования представлены на рисунке 63.

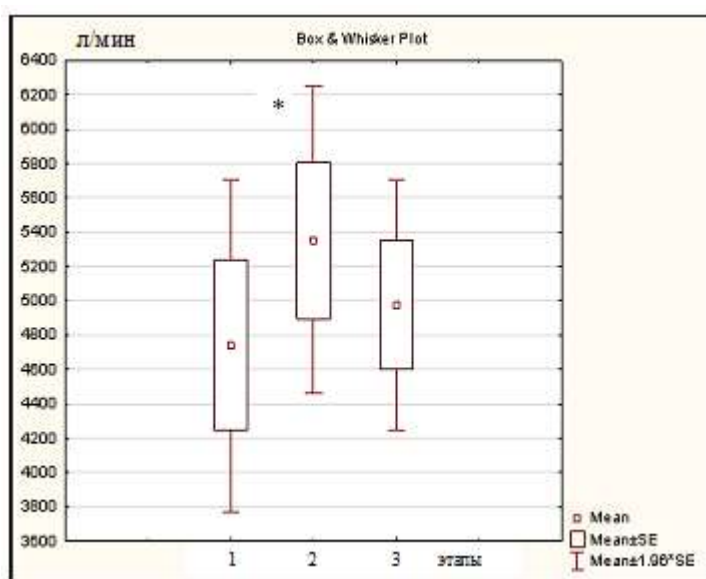


Рис. 63. Динамика средних значений МОС (л/мин); * - статистически достоверные различия во время анестезии по сравнению с 1 этапом ($p < 0,05$).

На графике (рисунок 63) видно, что если на 1 этапе, МОС у детей был $4,7 \pm 2,0$ л/мин, то на 2 этапе он статистически достоверно повышался до $5,4 \pm 1,9$ л/мин, что на 12% выше по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). На 3 этапе исследования, МОС имел тенденцию к снижению, по сравнению со 2 этапом и достигал $5,6 \pm 1,5$ л/мин, не имея статистически значимых различий с 1 этапом.

Для выяснения причины увеличения МОС при ксеноновой анестезии были проанализированы два показателя гемодинамики, от которых зависят его

значения: УО и ЧСС. При изучении ЧСС, мы не получили статистически достоверных изменений на протяжении всех этапов исследования, следовательно, причиной изменения МОС был УО, который, как было показано ранее (рисунок 62) статистически достоверно повышался как во время анестезии Кс, так и после её завершения, по сравнению с исходными данными. Причиной увеличения УО, как показало исследование, явилось увеличение КДР, то есть растяжение миокарда левого желудочка сердца в фазу диастолы. Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 64.

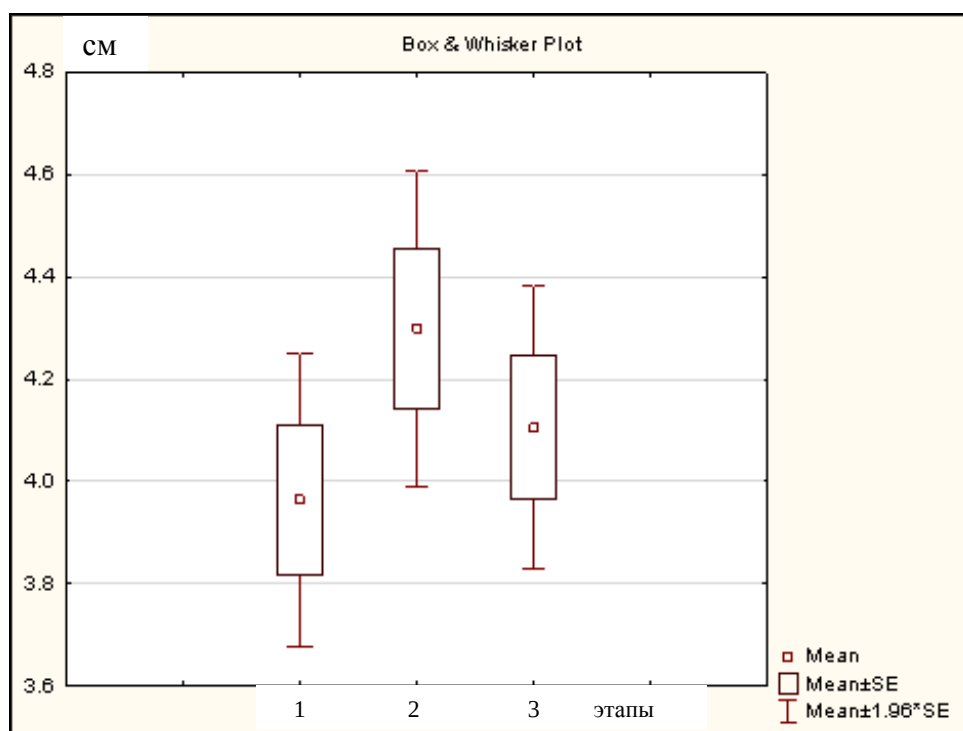


Рис. 64. Динамика средних значений КДР; * - статистически достоверные различия во время анестезии по сравнению с этапом до анестезии ($p < 0,05$).

На коробочном графике (рисунок 64) видно, что средняя величина КДР на 2 этапе исследования статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалась на 10%, достигая $4,3 \pm 0,6$ см, по сравнению с 1 этапом ($3,9 \pm 0,6$ см). На 3 этапе исследования средняя величина КДР статистически достоверно уменьшалась на 4% (до $4,1 \pm 0,6$ см), в сравнении со 2 этапом исследования ($p < 0,05$). Но при сравнении средних значений КДР на 3 этапе исследования с 1 этапом, статистически значимых различий получено не было.

Статистически достоверное увеличение КДР во время анестезии, свидетельствует о том, что Кс в концентрации 60 – 65% вызывает в миокарде положительный лузитропный эффект – улучшение функции диастолического расслабления. Согласно закону Франка – Старлинга, чем больше мышца сердца растянута поступающей кровью, тем больше сила сокращения и тем больше крови поступает в артериальную систему. Улучшение лузитропной функции миокарда приводит к увеличению ФВ, за счет увеличения наполнения левого желудочка в фазу диастолы, что создает благоприятные условия для работы сердца. Средние величины КСР на протяжении всех этапов исследования статистически достоверно не изменялись (таблица 27).

Таким образом, эндотрахеальная комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60-65%, обеспечивает стабильность работы сердечно-сосудистой системы во время операции у детей, за счет улучшения «лузитропной функции» миокарда, что проявляется повышением фракции выброса левого желудочка, минутного объема сердца и ударного объема, не влияя на контрактильную функцию миокарда.

ГЛАВА 6

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЕЁ ОЦЕНКА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ

Основными маркерами изучения токсичности комбинированной анестезии Кс на организм ребенка стали биохимические анализы крови. Влияние анестезии на газообмен и метаболизм изучалось по анализам крови на КОС, где анализировался газовый состав крови, уровень оснований, лактата и глюкозы. Для оценки антистрессорной активности в исследовании был проведен сравнительный анализ уровня гормонов стресса (кортизол, СТГ). По антистрессорной активности анестезия Кс сравнивалась с «популярным» в детской анестезиологии ингаляционным анестетиком - Се. Важным и интересным на наш взгляд в исследовании, был проведенный сравнительный анализ нейромаркера токсичности - белка S100b. Нейротрофические свойства Кс изучались по уровню нейротрофического фактора – BDNF, величина которого оценивался на этапах анестезии. Немаловажную роль в безопасности проведения комбинированной анестезии Кс играет и оборудование, используемое в работе анестезиолога, мониторинг ЖВФ, газового состава НДС, включая анестетики.

6.1 Техника безопасности при работе с ксеноном

Кс не взрывоопасен, не горит и не поддерживает горение, он тяжелее воздуха в четыре раза и в случае негерметизации дыхательного контура в операционной накапливаться у пола, не действуя на персонал. Но при превышении допустимой концентрации Кс в операционной, он вызывает у персонала чувство опьянение, эйфорию и дискоординацию. В современных операционных, где присутствуют ламинарные потоки с кондиционированием и дезинфекцией воздуха, необходимости в контроле за содержанием Кс в воздухе нет. Однако в операционных, где нет принудительной циркуляции воздуха,

возможно накопление Кс и возникает необходимость контролировать объемную долю кислорода в воздухе. Кс в концентрации свыше 50% обладает наркотическим действием. Содержание Кс в рабочей зоне необходимо контролировать с помощью газовой хроматографии. Предельно допустимая концентрация (ПДК) Кс составляет 300 мг/м³ (0,005% при 0°C). Все системы, регулирующие приборы, аппараты и коммуникации должны быть герметичны. Определение герметичности мест соединения систем, работающих с Кс, производится методом обмыливания. В случае утечки Кс в стыкующих элементах, резьбовых соединениях НДА, контура для герметизации использовать герметик прилагаемый в комплекте к наркозному аппарату. Неотъемлемой частью ксеноновой анестезии на сегодняшний день, является низкопоточная анестезия, поскольку она в большей степени определяет стоимость анестезии.

Таким образом, для работы с ксеноном в операционной необходимо не только специально подготовленное наркозное оборудование, но и мониторинг ЖВФ с контролем за газовым составом наркозно-дыхательной смеси включая ксенон, а также обученный персонал способный работать с инертными газами.

6.2 Низкопоточная анестезия при работе с ксеноном

В основе проведения анестезии Кс лежит ксенон-сберегающая технология, основанная на применении низкопоточной анестезии с методикой рециклинга выдыхаемого Кс. Методика низко-поточной анестезии была предложена на Западе более 20 лет назад (J. Aldrete et all. 1978). Её применение доказало экономическую целесообразность и выгоду при работе с Кс. Только низкопоточная анестезия (minimal flow anesthesia или closed system anesthesia), способна реально снизить расход дорогого анестетика поддерживая постоянной рециркуляции анестетика в контуре. Закрытый контур, помимо расхода анестетика обеспечивает недоступность попадания Кс в атмосферу операционной. Для обеспечения безопасности пациента при проведении низкопоточной анестезии необходимо соблюдать международные стандарты безопасности:

наличие адсорбера углекислого газа, газоанализатора (по кислороду, углекислому газу и анестетику) и герметичность контура. Помимо контроля за концентрацией газов в НДС должен быть блок тревожной сигнализации (звуковой и световой), срабатываемый при снижении или превышении заданных параметров. Комплектующие дыхательного контура (шланги, мешки, меха, ларингомаски, коннекторы и т.д.) должны быть из полиэтилена, поскольку резиновые и поливиниловые изделия увеличивают проницаемость для инертного газа. К преимуществам низкпоточной анестезии необходимо отнести: возможность мониторинга потребления кислорода и анестетика; точность дозирования Кс и его расход при анестезии; предотвращение потери тепла и влаги у детей во время операции; экономию Кс и O_2 при проведении анестезии; экологическую безопасность операционной и отсутствие вредного воздействия на персонал операционной.

Следующим компонентом ксенон-сберегающей анестезии, является рециклинг газа. Система рециклинга Кс включает сбор израсходованного выдыхаемого анестетика, хранение, его тонкую очистку и повторное использование. С этой целью разработчиками предложено устройство (адсорбер), которое устанавливается на наркозном аппарате и соединяется с патрубком клапана разгерметизации с помощью обычного шланга. Таким образом, выдыхаемый Кс не выбрасывается в атмосферу операционной, а полностью адсорбируется. Метод позволяет утилизировать более 300 л отработанного Кс (Патент № 2153638 с приоритетом от 9.07.1999, выдан 27.07.2000) и Патент № 2200283 с приоритетом от 28.11.2001, выдан 10.03.2003). Применение адсорберов позволяет сэкономить более 85% расходуемого Кс во время анестезии. После заполнения адсорбционной емкости патрон адсорбера заменяется другим, а прежний отправляется на завод для очистки газа от примесей. После регенерации свежий блок адсорбера и очищенный Кс направляются обратно потребителю для повторного использования.

Таким образом, ксенон-сберегающие технологии, основанные на низкпоточной анестезии и адсорбции выдыхаемого ксенона с последующим

рециклингом частично решают у нас в стране проблему дороговизны ксеноновой анестезии.

6.3 Лабораторные методы оценки безопасности комбинированной анестезии ксеноном

Для изучения токсического влияния анестезии с использованием Кс на организм ребенка проводились исследования по влиянию анестетика на: КОС, газовый состав крови, метаболизм, паренхиматозные органы (печень, поджелудочную железу, почки) и мозг.

6.3.1 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на КОС крови

Водородный показатель pH – является отрицательным логарифмом концентрации водородных ионов. Он как интегральный показатель КОС, снижается при увеличении концентрации водородных ионов (ацидоз) и повышается при их снижении (алкалоз). Основным механизмом влияния ингаляционных анестетиков на значения pH при спонтанном дыхании является, прямое воздействие ингаляционных анестетиков на хеморецепторы сонной артерии, дуги аорты и продолговатого мозга, которые утрачивают чувствительность к изменениям $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$, существенно ослабляют реакцию внешнего дыхания на их изменение. Изучить влияние Кс на хеморецепторы ребенка во время анестезии в данном исследовании было невозможно, так как во время комбинированной анестезии детям проводилась управляемая ИВЛ, в условиях миоплегии, под контролем уровня EtCO_2 (35-45 мм рт.ст.) и InO_2 ($\text{FiO}_2 \geq 0,3$). Другой механизм влияния ингаляционных анестетиков на pH – воздействие на метаболический каскад связан с доставкой O_2 тканям. Снижение доставки O_2 тканям при анестезии обусловлено влиянием анестетиков на тканевую перфузии, при снижении которой, клетки переходят на анаэробный метаболизм с образованием лактата. Результаты проведенного исследования изменений

средних значений pH на этапах при ксеноновой анестезии представлены в таблице 27.

Таблица 27.

Динамика средних значений pH ($M \pm \sigma$) на этапах исследования

Забор крови	Valid N	Man	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
До анестезии	44	7,21	1,20	7,56	0,95	0,14
Во время анестезии	52	7,32	2,500	7,90	0,69	0,09
После анестезии	44	7,31	6,20	7,46	0,17	0,02

Для изучения влияния Кс на КОС и газообмен, у детей в исследуемых группах проводился забор капиллярной крови: 1 проба - до анестезии при поступлении ребенка в операционную; 2 проба - в середине оперативного вмешательства на высоте концентрации Кс в организме; 3 проба - после завершения анестезии, в послеоперационной палате.

Для лучшей иллюстрации изменений pH на этапах исследования был построен коробочный график (рисунок 63).

Из представленного графика (рисунок 63) видно, что средние значения pH на этапах исследования имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$): до анестезии - pH $7,23 \pm 0,14$; во время анестезии - pH $7,32 \pm 0,09$; после анестезии – pH $7,32 \pm 0,02$. Дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману показал, что изменения pH носили статистически значимые различия – $p < 0,05$ и была связь значений pH с временем забора крови (до – , во время –, после анестезии), так как коэффициент конкордации составил $r = 0,5$.

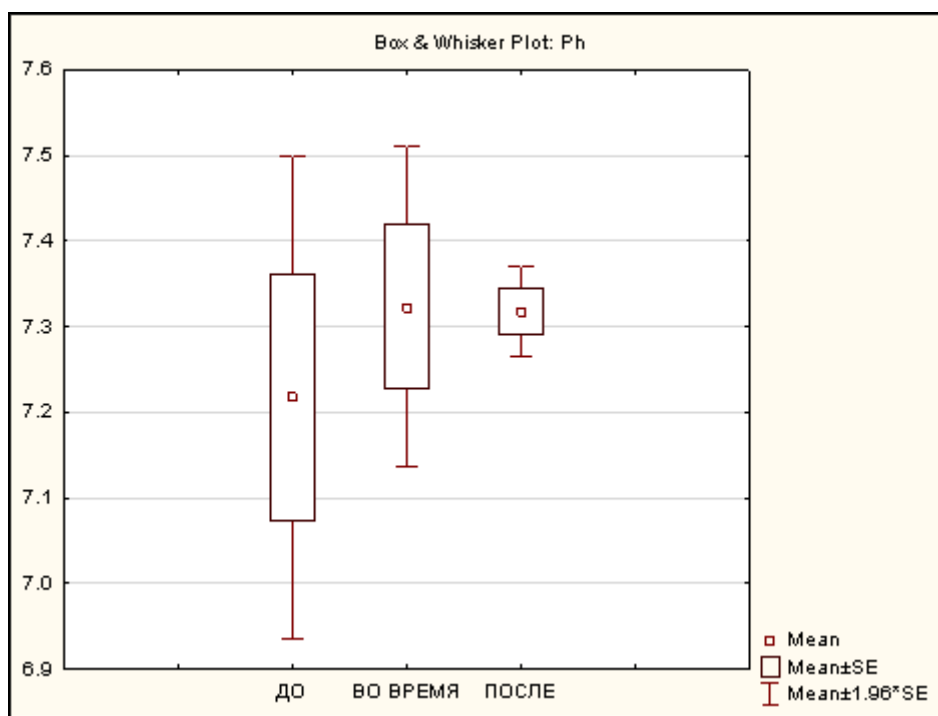


Рис. 63. Средние значения pH ($M \pm \sigma$) на этапах исследования

Существенные отклонения pH от нормальных значений ($pH = 7,35 - 7,45$) до операции, связаны со стрессовой реакцией ребенка в ответ на забор крови из пальца, что чаще всего сопровождается испугом детей и плачем. Стресс у ребенка сопровождался спазмом периферических сосудов, нарушением транспорта O_2 тканям, что приводило к повышению уровня лактата и ацидозу. Как видим на коробочном графике (рисунок 64), во время анестезии (2 проба), уровень pH статистически достоверно повышается по сравнению с исходным уровнем с $7,23 \pm 0,14$ до $7,32 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Проба крови «во время анестезии» соответствовала максимальной концентрации Кс в НДС и организме ребенка 60 - 65%, что клинически соответствовало хирургической стадии анестезии III₁₋₂. Статистически достоверное повышение интегрального показателя – pH во 2 пробе, свидетельствует о нормализации КОС ребенка при проведении анестезии с применением Кс. Причиной нормализации pH во время анестезии Кс являлся доказанный антистрессорный эффект анестетика, улучшение тканевой оксигенации за счет стабильности гемодинамики и тканевой перфузии.

После проведения анестезии Кс, средние значения pH (3 проба) не имели статистически значимых различий, по сравнению со значениями во время

анестезии (во время анестезии - $7,32 \pm 0,09$; после анестезии - $7,31 \pm 0,02$). Отсутствие изменений интегрального показателя свидетельствует об отсутствии изменений в КОС ребенка, что косвенно подтверждает антистрессорный и анальгетический эффект Кс не только в ходе операции, но и после её проведения.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать заключение, что комбинированная анестезия ксеноном обладая антистрессорным, анальгетическим и стабилизирующим гемодинамику эффектами, обеспечивает постоянство интегрального показателя КОС ребенка не только во время анестезии, но и после её проведения.

6.3.2 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на pO_2 крови

При проведении анестезии Кс был проведен анализ капиллярной крови на pO_2 на этапах исследования (до -, во время -, после анестезии). Несомненно, что при проведении комбинированной эндотрахеальной анестезии влияние на газообмен и соответственно pO_2 будут оказывать влияние в большей степени параметры ИВЛ, чем анестетик. Но анестетики, используемые во время операции, влияют на кислородтранспортную функцию, путем воздействия на сократительную способность миокарда и ОПСС, тем самым влияя на значения pO_2 . В данном исследовании параметры вентиляции во всех группах подбирались индивидуально с учетом возраста и массы тела ребенка и контролировались системами слежения ($EtCO_2$ 35-45 мм рт.ст., In/EtO_2 30% / 24%), что соответствовало нормовентиляции. Поток O_2 рассчитанный по формуле Kleiber (V мл/кг/мин = $4 \times$ массу ребенка) у детей младше 3 лет был недостаточным и приводил к спаданию меха, для расправления которого требовалось увеличение потока. Оптимальным потоком O_2 в ходе поддержания комбинированной анестезии Кс был: в 1 гр. - 5 мл/кг/мин; 2 и 3 группа – 4 мл/кг/мин; 4 группа – 3 мл/кг/мин. Целевая концентрация O_2 в ходе поддержания анестезии Кс была 30%, которая обеспечивала безопасность проведения анестезии и необходимую концентрацию Кс 60 – 65% (1,0 – 1,3 МАК). Результаты проведенного

исследования изменений средних значений pO_2 до -, во время - и после анестезии. Кс представлены в таблице 28.

Таблица 28

Изменение pO_2 на этапах исследования ($M \pm \sigma$) в мм рт.ст.

Проба крови	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
До	43	87,2	56,00	328,0	45,0	6,8
Во время	52	136,5	64,8	267,0	39,6	5,4
После	46	74,0	54,8	130,0	16,5	2,4

Более наглядно изменения pO_2 на этапах исследования представлены на рисунке 64.

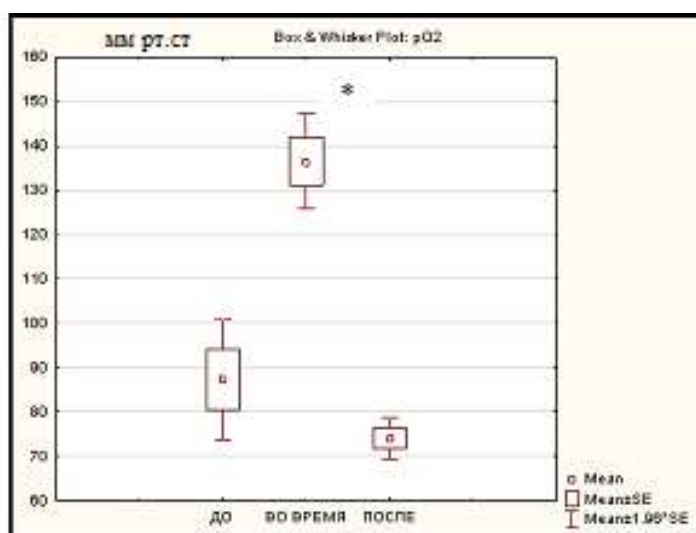


Рис. 64. Динамика средних значений pO_2 ($M \pm \sigma$) в мм рт.ст.

Как видно на коробочном графике (рисунок 64), перед анестезией средние значения pO_2 составляли $87,3 \pm 6,8$ мм рт.ст., что соответствовало нормоксии. Но во время проведения комбинированной анестезии средние значения pO_2 статистически достоверно повышались на 64%, что составило в среднем $136,5 \pm 5,4$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Повышение pO_2 в ходе анестезии было связано как с инспираторной фракцией O_2 ($FiO_2 \approx 0,3$), так и с улучшением доставки O_2 тканям в результате влияния анестетика на гемодинамику, что подтверждено исследованиями,

проведенными у взрослых больных за счет повышения СИ и вазоплегии [10, 14, 174, 232]. Позитивное влияние анестезии Кс на гемодинамику у взрослых пациентов, приводит к повышению тканевого и органного кровотока, улучшению оксигенация. Однако после проведения комбинированной анестезии Кс, отмечается (рисунок 65) статистически достоверное снижение pO_2 до $74,1 \pm 2,4$ мм рт.ст., что на 17% ниже по сравнению с исходными данными и на 83% ниже, чем во время проведения анестезии ($p < 0,05$). Причиной снижения pO_2 после проведения анестезии, являлась описанная в литературе (Буров Н. Е. с соавт. 1999 г) - диффузионная гипоксия. Она возникает в период перевода больного на самостоятельное дыхание, после экстубации, альвеолярное пространство легких на некоторое время заполняется Кс, что и приводит к возникновению диффузионной гипоксемии и соответственно снижению pO_2 . Для профилактики диффузионной гипоксии рекомендуется в послеоперационном периоде ингалировать детей через маску 100% O_2 , продолжительностью до 10 минут до полной элиминации Кс из легких. Проведенный дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману, показал сильную связь pO_2 с этапами забора крови, поскольку коэффициент конкордации был высоким $r=0,5$ ($p < 0,05$), что так же подтверждает данные о позитивном влиянии комбинированной анестезии с применением Кс на доставку O_2 тканям.

Таким образом, при проведении комбинированной анестезии ксеноном в концентрации 60 – 65% отмечается статистически достоверно повышение средних значений pO_2 на 64%, по сравнению с исходными значениями, что свидетельствует об улучшении транспорта O_2 тканям, но после проведения анестезии отмечается тенденция к снижению средних значений pO_2 , что следует рассматривать как диффузионную гипоксию, для профилактики которой, после экстубации целесообразно ингалировать ребенка 100% O_2 в течение 5 - 10 минут через маску.

6.3.3 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на $p\text{CO}_2$ крови

При проведении анестезии Кс по закрытому контуру (minimal flow anesthesia или closed system anesthesia) одним из требований безопасности является мониторинг $p\text{CO}_2$. При составлении плана проведения анестезий в операционной, анестезии с использованием Кс должна проводиться первыми, чтобы адсорбер был «свежий». Как показывает наш опыт, в случае проведения анестезии Кс второй или третьей в порядке очередности, у детей возникала гиперкапния, по причине «истощения сорбента», а его замена в ходе анестезии, вела к падению концентрации Кс в НДС. Критерием «истощения сорбента» было изменение цвета от белого до фиолетового больше чем на 50% объема прозрачного стакана с сорбентом, но раньше этого всегда при капнографии появлялась стойкая гиперкапния (etCO_2 более 45 мм рт.ст.). Результаты проведенного исследования изменений $p\text{CO}_2$ на этапах исследования представлены в таблице 29.

Таблица 29

Изменение $p\text{CO}_2$ на этапах исследования ($M \pm \sigma$) в мм рт.ст.

Пробы крови	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
До анестезии	43	38,3	0,6	50,0	7,6	1,1
Во время анестезии	51	37,5	2,7	64,9	9,3	1,3
После анестезии	45	43,8	5,8	52,1	7,2	1,0

Режим ИВЛ и параметры вентиляции подбирали с учетом возраста и массы тела ребенка, $p\text{CO}_2$ контролировали капнографией и придерживаясь нормовентиляции ($p\text{CO}_2$ 36 - 45 мм рт. ст.). Более иллюстративно результаты проведенного исследования по динамике $p\text{CO}_2$ на этапах исследования представлены на рисунке 65.

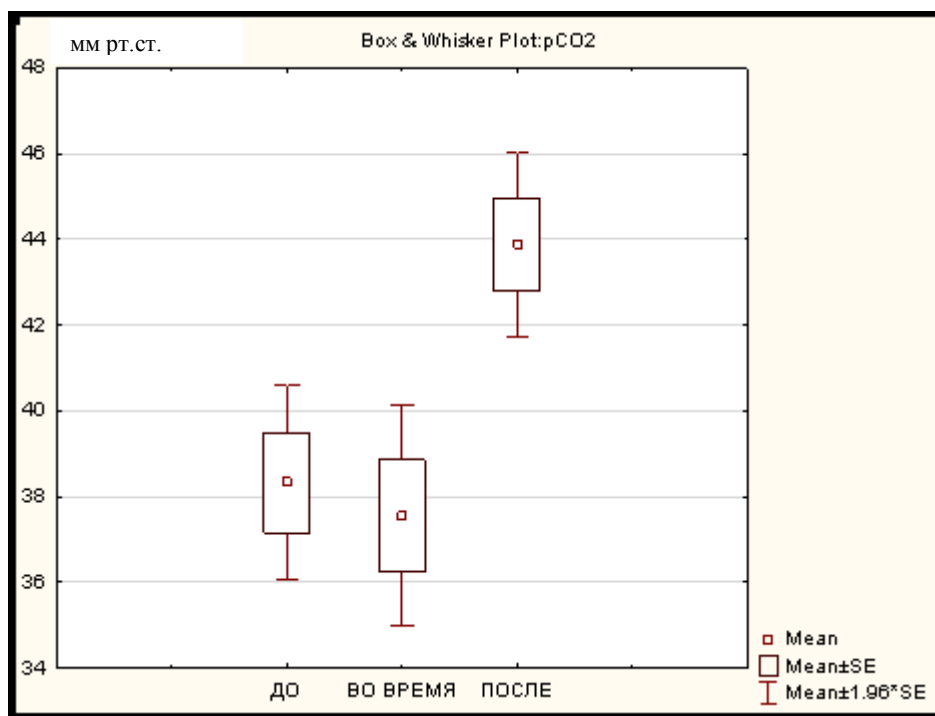


Рис.65. Динамика $p\text{CO}_2$ ($M \pm \sigma$) на этапах исследования.

Как видим из представленного коробочного графика (рисунок 65), средние значения $p\text{CO}_2$ во время анестезии с применением Кс имели тенденцию к снижению (до анестезии $p\text{CO}_2$ $38,3 \pm 1,1$ мм рт.ст.; во время анестезии - $37,5 \pm 1,3$ мм рт.ст.). Отсутствие статистически значимой разницы до анестезии и во время её проведения $p\text{CO}_2$, свидетельствует правильности подобранных параметров вентиляции в ходе анестезии. Однако после проведения анестезии, средние значения $p\text{CO}_2$ статистически достоверно повысились до $43,8 \pm 1,0$ мм рт.ст., по сравнению со средними значениями до анестезии на $5,5$ мм рт.ст., а в сравнении с ходом анестезии на $6,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Изменения средних значений $p\text{CO}_2$ в послеоперационном периоде были связаны с этапами забора крови, поскольку индекс конкордации был $r = 3,3$. Не смотря на статистически достоверное повышение $p\text{CO}_2$ после проведения анестезии Кс, по сравнению со значениями до анестезии и после её проведения, средние значения не выходили за рамки допустимых (норма $p\text{CO}_2 = 35\text{-}45$ мм рт.ст.).

Таким образом, отсутствие статистически значимых изменений средних величин $p\text{CO}_2$ у детей до анестезии ксеноном и во время её проведения,

свидетельствует о правильности подбора параметров вентиляции в ходе анестезии и отсутствии влияния анестетика на газообмен и в частности на элиминацию CO_2 .

6.3.4 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень лактата крови

Маркером тканевой гипоксии у пациентов в интенсивной терапии является повышение уровня лактата в крови. Лактат является нормальным конечным продуктом гликолиза. Практически все клетки способны вырабатывать лактат. Ткани с высоким уровнем метаболизма (кишечник, мозг, скелетные мышцы и др.) приносят наибольший вклад в ежедневную продукцию лактата. В норме суммарная продукция лактата составляет около 1,0 ммоль/кг/час. Впервые повышение уровня лактата у больных в критическом состоянии было описано Нускабее в 1961 году. Гипоксия тканей определяется как дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой (DO_2). При снижении доставки кислорода ткани обеспечивают потребность в нем, увеличивая экстракцию кислорода из артериальной крови. Это выражается в повышении индекса экстракции кислорода (O_2ER) и снижении сатурации смешанной венозной крови ($\text{SvO}_2\%$). В норме в тканях экстрагируется около 25% кислорода, доставляемого артериальной кровью. Доставка кислорода к тканям является производной содержания кислорода в артериальной крови (ctO_2) и сердечного выброса (Qt).

$$\text{DO}_2 = \text{ctO}_2 \times \text{Qt} = (\text{ctHb} \times \text{SaO}_2 \times (1 - \text{FCOHb} - \text{FmetHb}) + 0,003 \times \text{pO}_2) \times \text{Qt} \quad (3)$$

ctHb — концентрация гемоглобина

$\text{SaO}_2\%$ — сатурация артериальной крови

Снижение каждого компонента в уравнении может привести к снижению DO_2 . Обычно снижение концентрации гемоглобина или уровня сатурации компенсируется повышением СВ таким образом, что DO_2 остается на уровне потребности и не наступает тканевой гипоксии. Учитывая то, что в исследование вошли больные со стабильными показателями гемоглобина, а в ходе проведения

анестезии $\text{SaO}_2\%$ составляла 99-100%, то по уровню лактата в крови можно косвенно судить о влиянии Кс на доставку O_2 тканям.

Результаты исследования по изменению уровня лактата крови у детей до анестезии Кс, во время её проведения и после представлены в таблице 30.

Таблица 30

Изменения уровня лактата крови ($M \pm \sigma$ / ммоль/л) на этапах исследования

Пробы крови	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
До анестезии	23	2,6	0,8	7,5	1,9	0,4
Во время анестезии	22	1,8	0,8	4,0	0,7	0,1
После анестезии	19	2,5	1,1	5,2	1,2	0,2

Более наглядно динамика уровня лактата на этапах исследования представлена на рисунке 66.

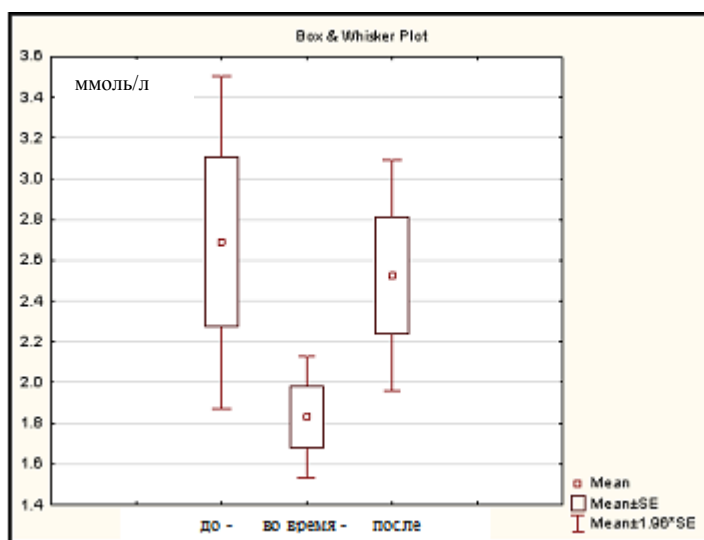


Рис.66. Динамика лактата ($M \pm \sigma$) на этапах исследования.

Как видно из коробочного графика (рисунок 66), до анестезии средние значения лактата крови были равны $2,6 \pm 0,4$ ммоль/л. Данные средние значения превышали нормальные в два раза (около 1,3 ммоль/л, что свидетельствовало о нарушении транспорта O_2 тканям и было связано с стрессорной реакцией ребенка в операционной.

Во время проведения анестезии Кс средняя величина лактата имеет тенденцию к снижению до $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л. Причиной снижения уровня лактата при проведении анестезии Кс является, улучшение доставки O_2 тканям не только за счет увеличения содержания кислорода в артериальной крови, но и повышения СВ и улучшения микроциркуляции [10, 14, 174, 232]. После проведения анестезии Кс, видно тенденцию к повышению средних значений уровня лактата до $2,5 \pm 0,2$ ммоль/л, которые приближаются к исходным значениям. Причиной повышения уровня лактата после проведения анестезии Кс, является диффузионная гипоксия, которая присутствует при проведении анестезии инертным газом.

Таким образом, тенденция к снижению уровня лактата в ходе анестезии ксеноном и после её проведения, по сравнению с исходными данными позволяет предположить, что Кс позитивно влияет на тканевой метаболизм за счет улучшения транспорта O_2 тканям, что позволит рекомендовать его применение при реконструктивно-пластических операциях, шоке когда страдает периферический кровоток и нарушается доставка O_2 к тканям.

6.3.5 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на ВЕ (мэкв/л) крови

Средние значения ВЕ в крови, являются показателем избытка (+) или недостатка (-) оснований. Величина которого определяется разницей между буферными основаниями (ВВ) и нормальными буферными основаниями цельной крови (НВВ). В норме ВЕ колеблется от + 2,3 до - 2,3 мэкв/л и отражает только метаболические нарушения КОС. Этот показатель позволяет оценить степень метаболических нарушений или величину метаболической компенсации. Результаты проведенного исследования по влиянию анестезии с применением Кс на ВЕ представлены в таблице 31.

Анализируя значения ВЕ (таблица 31) до анестезии Кс, видно, что основания в норме были только у 1/3 исследуемых пациентов - 15(28,3%) детей. Статистически достоверной разницы в отклонениях сопряженной частоты в

сторону избытка (более +2,3 мэкв/л) или недостатка (менее – 2,3 мэкв/л) выявлено не было.

Таблица 31.

Изменения ВЕ(мэкв/л) крови при проведении анестезии Кс

Пробы крови	ВЕ < - 2,3	ВЕ от – 2,3 до +2,3	ВЕ > +2,3
До анестезии (n=45)	13(29,2%)	15(28,3%)	17(37,8%)
Во время анестезии (n=78)	24(52,2%)	30(56,6%)	24(53,3%)
После анестезии (n=21)	9(19,6%)	8(15,1%)	4(8,9%)
Итого	46(100%)	53(100%)	45(100%)

Примечание: в таблице представлена сопряженная частота изменений ВЕ на этапах исследования (Хи-квадрат = 2,78; степень свободы = 4; p = 0,595).

Чаще всего, у 17(37,8%) детей, поступающих в операционную, был избыток оснований, значения ВЕ превышали +2,3 мэкв/л. Избыток оснований у соматически здоровых детей чаще всего возникает при приеме еды с большим количеством щелочей, приеме щелочного питья, а также злоупотреблении слабительными. Реже был дефицит оснований – 13(29,2%), когда ВЕ было менее – 2,3 мэкв/л. Дефицита оснований, а, следовательно, и метаболический ацидоз возникают в следствии увеличения концентрации молочной, пировиноградной, мочевой кислот, концентрации ацетоуксусной и оксимасляной кислот. Как правило, эти изменения происходят при стрессе, шоке, гипоксии, гиповолемии, дыхательной, сердечной, почечно-печеночной недостаточности, при гнойно-септических осложнениях, массивных гемотрансфузиях, инфузии растворов электролитов, изменяющих ионный состав внеклеточной жидкости. Причины ведущие к росту дефицита оснований у детей идущих на плановые операции, чаще всего элементарные: циркуляторные нарушения в результате стресса ребенка, холодные пальцы рук, нарушение техники забора крови лаборантом и т.д.. Чем меньше ребенок, тем более выраженной у него была стрессорная реакция

на забор капиллярной крови и наоборот. Во время проведения анестезии (таблица 31), изменения ВЕ были как в сторону избытка оснований, так и в сторону их дефицита, но различия не были статистически значимые. Более чем у половины детей 30(56,6%) величина ВЕ в ходе анестезии Кс была в пределах нормы. Частота отклонений ВЕ от нормальных значений в дефицит оснований или их избыток была одинакова: ВЕ < - 2,3 мэкв/л была в 24(52,2 %) случаях, ВЕ > +2,3 мэкв/л, так же в 24 (53,3%) пробах крови. Значения ВЕ в ходе анестезии были статистически устойчивые и их вариабельность была мала. Учитывая инертные свойства Кс, отсутствие биотрансформации в организме при проведении анестезии, способность не вступать в метаболизм пациента (StoppeC. Et al., 2011), он не способен оказывать прямого воздействия на буферные системы (бикарбонатная, фосфатная, белковая). После анестезии Кс, чаще возникал дефицит оснований (ВЕ менее – 2,3 мэкв/л) - 9(19,6%) больных, реже были нормальные значения ВЕ - 8(15,1%) больных, избыток оснований возникал только у 4(8,9%) пациентов. Изменения средней величины ВЕ после анестезии Кс не были статистически значимы, по сравнению с данными до анестезии и во время её проведения, и носили характер тенденции.

Таким образом, комбинированная анестезия с применением ксенона у детей не оказывает статистически значимого влияния на метаболизм и механизмы его компенсации, как в ходе анестезии, так и в после её проведения, что подтверждает данные о позитивном влиянии газа на тканевое дыхание за счет улучшения тканевой перфузии и оксигенации.

6.3.6 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень глюкозы

Глюкоза играет исключительно важную роль в энергетическом обмене, она является самым важным источником энергии для нервной ткани, надпочечников, гонад, эритроцитов, куда она поступает без участия инсулина по законам диффузии. Причиной гипергликемии может быть стресс, хирургическая агрессия, неадекватное обезболивание. С началом агрессии и разворачиванием реакций

срочной адаптации в крови в прямой зависимости от тяжести повреждения и выраженности стресса устойчиво поддерживается гипергликемия (уровень глюкозы поднимается в 2, 3 и более раз, достигая 10 - 15 ммоль/л). Помимо стресса, наиболее частой причиной нарушения углеводного обмена в патологии является гипоксия, останавливающая окисление глюкозы на стадии пирувата и лактата и способствующая, в свою очередь, возникновению метаболического ацидоза. У детей грудного возраста уровень глюкозы натощак составляет в норме 2,78 – 4,4 ммоль/л, у дошкольников 3,3 – 5,0 ммоль/л, у детей школьного возраста 3,3 – 5,5 ммоль/л. Изменения уровня глюкозы на этапах исследования представлены в таблице 32.

Таблица 32

Изменения уровня глюкозы при проведении комбинированной анестезии ксеноном

Пробы крови	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
До анестезии	25	9,7	3,4	54,40	12,9	2,5
Во время анестезии	32	7,3	3,4	41,5	8,8	1,5
После анестезии	28	5,7	1,3	9,6	1,4	0,2

Более наглядно изменения уровня глюкозы на этапах исследования представлены на рисунке 67.

Как видно на коробочном графике (рисунок 67), средние значения уровня глюкозы на исходном этапе до начала анестезии составили $9,7 \pm 2,5$ ммоль/л, что превышает нормальные значения и следует рассматривать как гипергликемию. Причиной повышения уровня глюкозы до анестезии, являлось психоэмоциональное состояние ребенка перед операцией, то есть его стрессорная реакция обусловленная разрывом ребенка с родителем, сменой обстановки, окружением медицинского персонала, стресс перед предстоящей операцией.

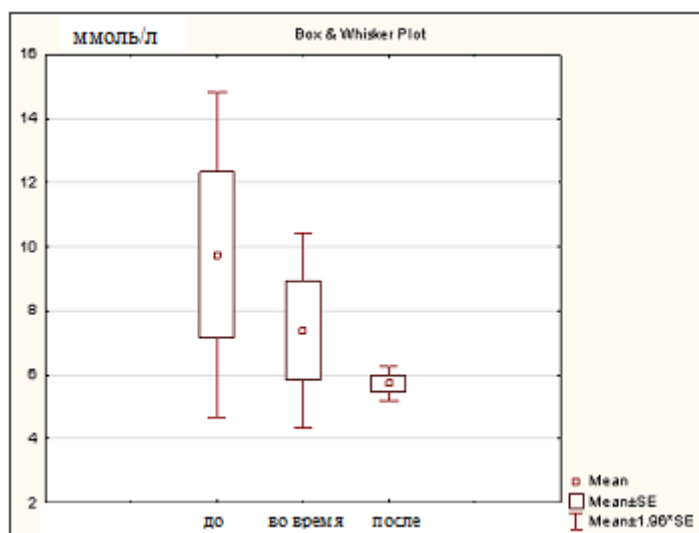


Рис. 67. Динамика средних значений глюкозы ($M \pm \sigma$) на этапах исследования.

Во время проведения анестезии, уровень гликемии составил $7,3 \pm 1,5$ ммоль/л и имел тенденцию к снижению, по сравнению с исходным уровнем. Данная гипергликемия не была связана с интраоперационной инфузионной терапией, так как в ходе анестезии, детям не вводились растворы, содержащие глюкозу. Следовательно, гипергликемию во время операции необходимо рассматривать как стрессорную реакцию организма на операционную травму.

После окончания анестезии уровень гликемии продолжал снижаться, по сравнению с дооперационным и интраоперационным уровнем приближаясь к нормальным значениям $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л (в норме (от 3,33 до 5,55 ммоль/л). Изменения средних значений уровня сахара в капиллярной крови на этапах исследования были статистически недостоверны, поэтому следует их рассматривать, как тенденцию, они также не имели связь с этапами забора крови, поскольку индекс конкордации был равен $r = 0,13$.

Таким образом, изменения средних значений глюкозы в ходе проведения исследования не показали статистически значимых различий на этапах забора крови, что свидетельствует об отсутствии влияния комбинированной анестезии ксеноном на углеводный обмен.

6.4 Изучение токсического влияния комбинированной анестезии ксеноном на организм ребенка

Для изучения токсического влияния комбинированной анестезии Кс на паренхиматозные органы ребенка изучалась динамика биохимических маркеров токсичности (АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, амилазы, креатининина). Пробы крови брались до проведения анестезии и через сутки после её проведения.

6.4.1 Динамика АЛТ, АСТ, ЛДГ при комбинированной анестезии ксеноном

Аланин-аминотрансфераза (АЛТ) - фермент, катализирующий трансаминирование, активность его повышается при попадании в организм токсичных препаратов. Данный фермент присутствует во многих тканях организма, особенно его, много в печени. В гепатоцитах он локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение АЛТ в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран, что свойственно гепатиту любой природы. Количественное содержание АЛТ в сыворотке обычно измеряется по активности фермента, а не по его абсолютной концентрации. В сыворотке взрослого человека активность АЛТ в норме составляет 6 - 37 Ед/л. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 33.

Таблица 33

Изменение активности АЛТ (Ед/л)

Пробы крови	Mean	Valid N	Median (Me)	Minimum	Maximum	25.0th	75.0th
До анестезии	27,42	45,00	14,40	3,40	276,00	10,8	24,1
После анестезии	23,54	38,00	14,15	5,20	184,20	10,1	18,8

Примечание: Me – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th - 75% процентиля.

Используя непараметрические методы статистики, а именно парный тест Вилкоксона было выявлено, что изменения активности АЛТ до анестезии и после её проведения статистически значимо различаются ($p < 0,03$): до анестезии активность АЛТ была Ме 14,4 Ед/л, а после анестезии Ме 14,15 Ед/л. Динамика активности АЛТ до анестезии и через сутки после её проведения свидетельствует о том, что при анестезии с применением Кс не нарушается внутренняя структура клеток (печени, сердца и т.д.), не страдает проницаемость клеточных мембран.

Таким образом, незначительное, но статистически значимое снижение активности АЛТ связанное с дисперсией в пробах свидетельствует об отсутствии у комбинированной анестезии ксеноном токсического влияния на органы и в частности на печень.

Аспартат-аминотрансфераза (АСТ) — фермент катализирует реакции переаминирования между аминокислотами и α -кетокислотами, участвуя таким образом в синтезе и распаде собственных белков организма. В крови здоровых людей активность её незначительна. Наиболее высокая активность АСТ отмечена в печени, нервной ткани, скелетной мускулатуре, миокарде. На активность АСТ оказывают влияние токсины эндогенной и экзогенной природы, она повышается при: гепатите, инфаркте миокарда, повреждении мышц и инфекциях. Нормальные значения АСТ менее 35 Ед/л. Результаты проведенного исследования по изучению активности АСТ до анестезии Кс и через сутки после анестезии представлены в таблице 34.

Таблица 34

Изменение активности АСТ (Ед/л)

Пробы крови	Mean	Valid N	Median (Me)	Min	Max	25.0th	75.0th
До анестезии	31,4	43	26,8	17,3	143,9	22,0	34,2
После анестезии	28,9	37	23,6	10,6	126,9	18,0	32,6

Примечание: Ме – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th - 75% процентиля.

Непараметрическим методом статистики, парным тестом Вилкоксона в исследовании не выявлены статистически значимые изменения активности АСТ:

до анестезии - Ме 26,8 Ед/л, а после анестезии - Ме 23,6 Ед/л. Учитывая отсутствие повышения активности АСТ после анестезии Кс подтверждает данные о том, что анестетик не влияет на процесс переаминирования между аминок- и α -кетокислотами, не нарушает синтез белка в тканях и не вызывает распад собственных белков организма. А поскольку АСТ много в гепатоцитах, в тканях нервной системы, скелетной мускулатуре и миокарде, следовательно, Кс не оказывает на данные органы и системы токсического влияния.

Таким образом, отсутствие статистически значимых различий в значениях активности АСТ в пробах крови до анестезии и после её проведения, свидетельствует о том, что комбинированная анестезия ксеноном не оказывает токсического влияния на печень, нервную систему, миокард и скелетную мускулатуру.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - фермент, принимающий участие в реакциях гликолиза. ЛДГ катализирует превращение лактата в пируват, при этом образуется NADH⁺. Нормальные значения уровня ЛДГ: новорожденные — до 2000 Ед/л; дети до 2 лет — 430 Ед/л; дети от 2 до 12 лет — 295 Ед/л; дети старше 12 лет и взрослые — 250 Ед/л. Выброс ЛДГ в кровь происходит при некрозе тканей, при остром повреждении сердечной мышцы, печени, почек, кожи, легких и других органов. ЛДГ повышается в острой фазе гепатита, но хронические болезни печени не сказываются на уровне этого фермента. Результаты проведенного исследования по изучению активности ЛДГ до анестезии Кс и после её проведения через сутки представлены в таблице 35.

Таблица 35

Изменение активности ЛДГ (Ед/л)

Пробы крови	Mean	Valid N	Median (Me)	Min	Max	25.000th	75.000th
До анестезии	200,1	43	181,5	106,6	544,4	167,7	228,6
После анестезии	224,3	35	190,0	85,5	555,0	160,9	244,1

Примечание: Ме – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th - 75% процентиля.

Как видно из таблицы 35, проведенный дисперсионный анализ с использованием критерия Вилкоксона показал, что статистически значимые различия активности ЛДГ до анестезии и после её проведения отсутствуют: ЛДГ до анестезии Me 181,5 Ед/л, а после анестезии Me 190,0 Ед/л.

Отсутствие статистически значимых различий активности ЛДГ до и после анестезии Кс свидетельствует об отсутствии влияния анестетика на реакцию гликолиза у детей, а также повреждающего воздействия на сердечную мышцу, печень, почки, легких и другие органы.

Таким образом, учитывая статистически значимое снижение медианы активности АЛТ, а также отсутствие статистически значимых изменений медианы АСТ и медианы ЛДГ через сутки после проведения анестезии ксеноном, по сравнению с исходными данными, является свидетельством того, что комбинированная анестезия ксеноном не оказывает токсического влияния на органы и системы организма ребенка.

6.4.2 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень билирубина

Билирубин – продукт переработки в печени старых красных кровяных телец (эритроцитов). Зная этот показатель, можно оценить функциональную возможность печени. Общий билирубин повышается при симптоме желтухи, гепатита, закупорки желчных протоков (например, при камнях в желчном пузыре или опухоли). Высокие цифры билирубина могут определяться после длительной низкокалорийной диеты. Если же повышается содержание связанного билирубина, то, скорее всего существует фактор повреждающий печень. В норме содержание общего билирубина (непрямой и прямой фракции) в крови до 20,5 мкмоль/л. Причиной повышения билирубина в крови после анестезии может быть, как непосредственное воздействие анестетика на функцию гепатоцитов, так и токсическое воздействие на печень его метаболитов, а может и результатом гипоксии и гипотензии. Для изучения влияния комбинированной анестезии Кс на уровень билирубина пробы венозной крови брались до анестезии Кс и после её

проведения через сутки. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 36 и 37.

Как видно из представленной таблицы 36, значения общего билирубина до проведения анестезии и после её проведения не имели статистически значимых различий: до анестезии Me 8,9 мкмоль/л, а после анестезии Me 8,9 мкмоль/л.

Таблица 36

Изменение общего билирубина до и после комбинированной анестезии ксеноном

Пробы крови	Mean	Valid N	Median (Me)	Minimum	Maximum	25.0th	75.0th
До анестезии	15,0	38	8,9	1,7	59,1	4,4	16,6
После анестезии	13,3	35	8,9	1,8	61,4	5,8	13,9

Примечание: Me – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th – 75% процентиля.

Таблица 37

Изменение прямого билирубина до и после анестезии ксеноном

Пробы крови	Mean	Valid N	Median (Me)	Minimum	Maximum	25.0th	75.0th
До анестезии	2,0	38	1,4	0,3	7,4	1,1	2,5
После анестезии	1,8	35	1,4	0,3	6,6	0,8	2,6

Примечание: Me – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th – 75% процентиля.

Из таблицы 38 видно, что статистически значимых изменений при сравнении Me прямого билирубина до анестезии Кс (Me 1,4 мкмоль/л) и после её проведения (Me 1,4 мкмоль/л) не произошло.

Таким образом, учитывая отсутствие статистически значимых изменений в значениях как общего, так прямого билирубина в пробах до анестезии и после её проведения, свидетельствует о том, что комбинированная анестезия ксеноном и её метаболиты не оказывают токсического влияния на печень и не вызывают нарушений её функций.

6.4.3 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень амилазы крови

Амилаза – фермент секретируется поджелудочной железой, является ферментом, катализирующим гидролиз крахмала, гликогена и родственных поли- и олигосахаридов с образованием мальтозы, короткоцепочечных декстринов и некоторого количества глюкозы. Повышение активности амилазы встречается при остром панкреатите, при абдоминальной патологии, когда в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа. Снижение активности амилазы наблюдается при панкреонекрозе, отравлениях мышьяком и барбитуратами. Результаты исследования с использованием критерия Вилкоксона по влиянию анестезии с применением Кс на уровень амилазы представлены в таблице 38.

Таблица 38

Динамика уровня амилазы при комбинированной анестезии ксеноном

Пробы крови	Mean	Valid N	Median	Minimum (Me)	Maximum	25.000th	75.000th
До анестезии	53,9	32	45,0	23,1	199,2	35,6	62,9
После анестезии	44,6	30	39,1	11,7	144,8	28,0	48,5

Примечание: Me – медиана; 25.0th – 25% процентиля; 75.0th - 75% процентиля

Из таблицы 38 видно, что изменения активности амилазы до анестезии и после анестезии Кс статистически значимо ($p < 0,009$) снижаются на 19% (до анестезии - Me 53,9 ЕД/л; после анестезии - Me 44,6 ЕД/л). Статистически значимое снижение активности амилазы не является запредельным, так как нормальные значения амилазы крови составляют от 5 до 220 ЕД/л.

Таким образом, комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65% статистически значимо снижает активность амилазы на 19%, не подавляя запредельно её функцию, что должно учитываться при выборе анестезии у детей с нарушенной функцией поджелудочной железы и панкреатите.

6.4.4 Влияние комбинированной анестезии ксеноном на уровень креатинина

Креатинин, это один из конечных продуктов белкового обмена в организме, позволяющий судить о состоянии почек и мышечной системы человека. По уровню креатинина в крови судят о выделительной функции почек. Изучая уровень креатинина в крови детей до и после анестезии Кс позволит нам изучить, в какой степени Кс и его метаболиты влияют на выделительную функцию почек. При сохраненной выделительной функции почек значения креатинина составляют (норма): до 1 года – 18 - 35 мкмоль/л, от 1 года до 14 лет – 27 - 62 мкмоль/л, для женщин – 53 - 97 мкмоль/л, для мужчин – 62 - 115 мкмоль/л. Причинами повышения креатинина в крови ребенка являются: обезвоживания организма, повреждение мышечной ткани, токсикозы различной этиологии и лекарственная интоксикация организма. Сравнение уровня креатинина до анестезии и после её проведения проверялось с помощью критерия Вилкоксона. Результаты проведенного исследования, отражающие динамику креатинина до и после анестезии с применением Кс представлены в таблице 39.

Таблица 39

Динамика уровня креатинина до и после анестезии ксеноном

Пробы крови	Mean	Valid N	Median Me	Minimum	Maximum	25.0th	75.0th
До анестезии	62,5	46	54,8	38,5	243,0	45,9	65,7
После анестезии	57,7	38	59,8	38,5	101,0	44,0	66,8

Примечание: Me – медиана; 25.0 th – 25% процентиля; 75.0 th - 75% процентиля.

Как видно из таблицы 39, уровень креатинина в крови до анестезии Кс и после её проведения снизился без статистически значимой разницы (до анестезии - Me 62,5 мкмоль/л; после анестезии - Me 57,7 мкмоль/л). Отсутствие статистической разницы в значениях креатинина после проведения анестезии Кс, по сравнению с исходными данными свидетельствует о том, что Кс не оказывает влияния на выделительную функцию почек. Проведенное исследование подтверждает данные более ранних исследований у взрослых пациентов, об

отсутствии у ксенона влияния на углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, показатели КЩС и газообмена, а также ферментный состав крови [10, 52, 78]. Также ранее в эксперименте и у взрослых пациентов было показано, что анестезия ксеноном не оказывает токсического воздействия на органы и ткани человека и животных [10, 113]. Более того на животных продемонстрировано отсутствие у Кс мутагенных, тератогенных, канцерогенных и эмбриогенных свойств [10, 12, 85].

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать заключение, что комбинированная анестезия ксеноном не оказывает токсического на органы и системы организма ребенка, это связано с тем, что ксенон из-за своих физико-химических свойств не подвергается в организме биотрансформации, не вступает в химические реакции, не образует токсических метаболитов.

ГЛАВА 7

ИЗУЧЕНИЕ АНТИСТРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ

Оценку адекватности общей анестезии в условиях хирургического вмешательства традиционно проводят по данным клинического мониторинга. Однако в условиях общей комбинированной анестезии при проведении ИВЛ стрессорную реакцию организма на операционную травму можно выявить только путем лабораторного контроля за уровнем «гормонов стресса». Из «гормонов стресса» наиболее выраженно реагируют на операционную травму повышением Ко и СТГ. Ко, секретируется корой надпочечников и при стрессе (операции) уровень может пятикратно превышать норму. При повышении уровня Ко понижается ОПСС, увеличивается СВ, улучшается тканевой кровоток, происходит задержка жидкости и натрия почками, а также подавляется действие инсулина. Все это в сочетании с глюконеогенезом в печени вызывает повышение уровня глюкозы. СТГ, вырабатываемый в передней доле гипофиза, играет ключевую роль в процессе роста и развития организма, участвует во многих обменных процессах, регулирует углеводный, жировой, белковый и минеральный обмен, стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет способствует синтезу новых белковых молекул, процессу митоза и расщеплению жиров.

7.1 Сравнительный анализ уровня гормонов стресса при комбинированной анестезии ксеноном и комбинированной анестезии севофлураном у детей

У всех больных была проведена эндотрахеальная сбалансированная, многокомпонентная анестезия. Были выделены две группы, которые различались только по используемому ингаляционному анестетику: 1 группа – основной наркоз проводили газовой смесью Кс : О₂ в сочетании с внутривенным обезболиванием фентанилом; 2 группа – основной наркоз проводили газовой

смесью Се : О₂ также с внутривенным обезболиванием фентанилом. Средняя продолжительность анестезии в группах сравнения составила: 1 группа (Кс) 66 ± 24 минут, 2 группа (Се) 74±20 минут. Премедикация у всех исследуемых больных включала 0,1% раствор атропина сульфата в дозе 0,01 мг/кг. В 1 группе - индукция включала диприван 3 мг/кг, фентанил и миорелаксант (эсмерон). После интубации проводили денитрогенизацию 100% кислородом продолжительностью 6 - 7 мин до соотношения содержания кислорода во вдыхаемой (InO₂) и выдыхаемой (EtO₂) смеси как InO₂ / EtO₂ = 98% / 94%. Затем проводили насыщение Кс в течении 6-8 мин до соотношения концентрации ксенона и кислорода как Кс : О₂ = 60% - 65%: 30%. Поддержание анестезии осуществляли Кс с процентным его содержанием 65 - 55% и анальгезией дробным введением фентанила (3,0 ± 0,5 мкг/кг/час). Во 2 группе - вводная анестезия у детей до 5 лет проводилась ингаляционно «болюсно» Се, а у более старших детей – введением дипривана (3,5 ± 0,5 мг/кг). После введения фентанила и миорелаксанта (эсмерон) ребенка интубировали и переводили на ИВЛ. Поддержание анестезии осуществляли Се 2,0 об/% (1 МАК) и дробным введением анальгетика (фентанил) (4,0 ± 0,5 мкг/кг/час). Вид оперативных вмешательств в группах сравнения представлен в таблице 40.

Таблица 40

Вида оперативных вмешательств в группах

Оперативные вмешательства	1 гр. (Кс) (n=30)	2 гр. (Се) (n=12)	Итого
Общехирургические	14(46,7%)	10(83,3%)	24(57,1%)
Травматологические	7(23,3%)	1(8,3%)	8(19,0%)
Прочие	9(30,0%)	1(8,3%)	10(23,8%)
Итого	30(100%)	12(100%)	42(100%)

Согласно таблице 40, у большинства детей были плановые хирургические вмешательства – 24 (57,1%): лапароскопическая герниопластика, грыжесечение (грыжи различной локализации), операции Иванисевича (варикоцеле). С травматологической патологией было оперировано 8 (19%)

больных. В «прочие» вошли 10 (23%) больных с реконструктивно-пластическими операциями по поводу мягко-тканых и костных дефектов.

Исследование уровня гормонов стресса производили иммуноферментным методом из сыворотки крови ребенка до операции, во время оперативного вмешательства (в наиболее травматичный момент) и после его завершения. Основные показатели гемодинамики в группах сравнения на основных этапах исследования (до-, во время - и после анестезии) представлены в таблице 41.

Таблица 41.

Динамика клинических показателей при анестезии ксеноном и севофлураном (M±m)

Показатели	До операции	Во время операции		После операции	
		1гр. (Кс)	2гр. (Се)	1гр. (Кс)	2гр. (Се)
АДс) мм рт. ст.	115,2±11,5*	118,7±14,5	94,8±7,2*	119,0±10,7	108,1±12,5*
АДд мм рт. ст.	70,5±12,2*	74,3±11,9	53,6±9,4*	74,5±11,4	64,5±10,5*
АДср мм рт. ст.	77,7±13,5*	85,3±23,9	63,1±8,5*	78,7±13,6	73,5±9,6*
ЧСС уд/мин	101,7±20,2*	100,2±25,6	116,2±18,2*	95,2±15,2	114,3±16,8
ИП (Ед)	0,98±0,5**	4,5±2,0**	5,7±1,5**	1,9±0,4**	1,4±0,6*
БИС (Ед)	96,7±1,4**	51,1±6,2**	53,7±8,1**	86,7±6,8**	78,5±4,6*

Примечание: АДс – систолическое АД; АДд – диастолическое АД; АДср – среднее АД; ИП – индекс перфузии; * p<0,05, **p<0,001

Как видно из таблицы 41, в столбце «до операции» представлены средние величины основных гемодинамических показателей и БИС индекса, которые в ходе исследования рассматривались как нормальные значения. На этапе оперативного вмешательства в 1 группе имела место тенденция к повышению САД на 3%, ДАД на 10%, а АДср. на 9%, по сравнению со значениями до операции. Это подтверждает данные литературы о том, что Кс увеличивает сократимость миокарда за счет роста ФВ левого желудочка и СИ [10, 14, 232].

Согласно таблице 41, во 2 группе отмечалась обратная тенденция в виде достоверного ($p<0,05$) снижения САД на 17%, ДАД на 24% и АДср. на 19%. Это соответствует данным литературы о действии ингаляционного анестетика севофлурана (Се) снижающем общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [74].

Анализ динамики величины ЧСС в группах сравнения на этапе операции показал, что в 1 группе детей учащения пульса не было. Тогда как во 2 группе на этапе операции было отмечено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение ЧСС на 16%, по сравнению с исходным уровнем (до операции). Учитывая рост ЧСС со снижением АД, был сделан вывод о компенсаторном характере тахикардии, а не как возможная реакция на ноцицептивное воздействие. ИП статистически достоверно ($p<0,0001$) возрастал на этапе операции в обеих группах (1 группа - $4,5 \pm 2,0$; 2 группа - $5,7 \pm 1,5$), что составило по сравнению с исходным уровнем в 4 и 5 раз соответственно, что свидетельствует об улучшении тканевой перфузии [74]. Достигаемая величина БИС индекса на этапе операции имела статистически значимые ($p<0,0001$) различия в каждой из групп при сравнении с исходными данными и составила в 1 группе $51,1 \pm 6,2$ Ед и во 2 группе - $53,7 \pm 8,1$ Ед, что соответствует адекватному уровню седации (от 40 до 60 Ед) при проведении обоих анестезий [105].

В послеоперационном периоде более быстрое восстановление всех показателей было отмечено в группе Кс, что объясняется тем, что его элиминация происходит быстрее в сравнении с Се. Необходимо отметить, что пробуждение после анестезии Кс было более «комфортным», без ажитации, дети сразу вступают в контакт, не жалуются на боль. После анестезии Се у 67% детей в младшем возрасте (до 5 лет) была отмечена ажитация в ходе пробуждения, больные были более сонливы, позднее начинали вступать в контакт, что соответствует данным литературы [105, 233]. Оценка адекватности анестезии по уровню гормонов «стресса» (Ко, СТГ) представлены в таблице 42 в виде медианы и процентилей на этапах исследования.

Таблица 42

Динамика СТГ и Ко при анестезии ксеноном (1 группа) и севофлураном (2 группа)

Статистический показатели		До операции (норма)		Во время операции				После операции			
		СТГ нг/мл	Ко нмоль/л	1 группа		2 группа		1 группа		2 группа	
				СТГ	Ко	СТГ	Ко	СТГ	Ко	СТГ	Ко
Медиана		0,96	485,1	0,92	454,1	2,42	534,3	0,93	519,6	1,5	726,8
Процентили	25%	0,84	369,6	0,72	329,2	0,98	409,7	0,79	353,8	1,3	383,2
	75%	1,84	698,1	1,44	734,8	5,0	996,2	2,4	777,2	6,8	1042,1

Примечание: Медиана и процентили уровня СТГ и Ко.

Для лучшей иллюстрации динамика уровня (медиана) «гормонов стресса» на этапах исследования представлена в графиках (рисунок 68 и рисунок 69).

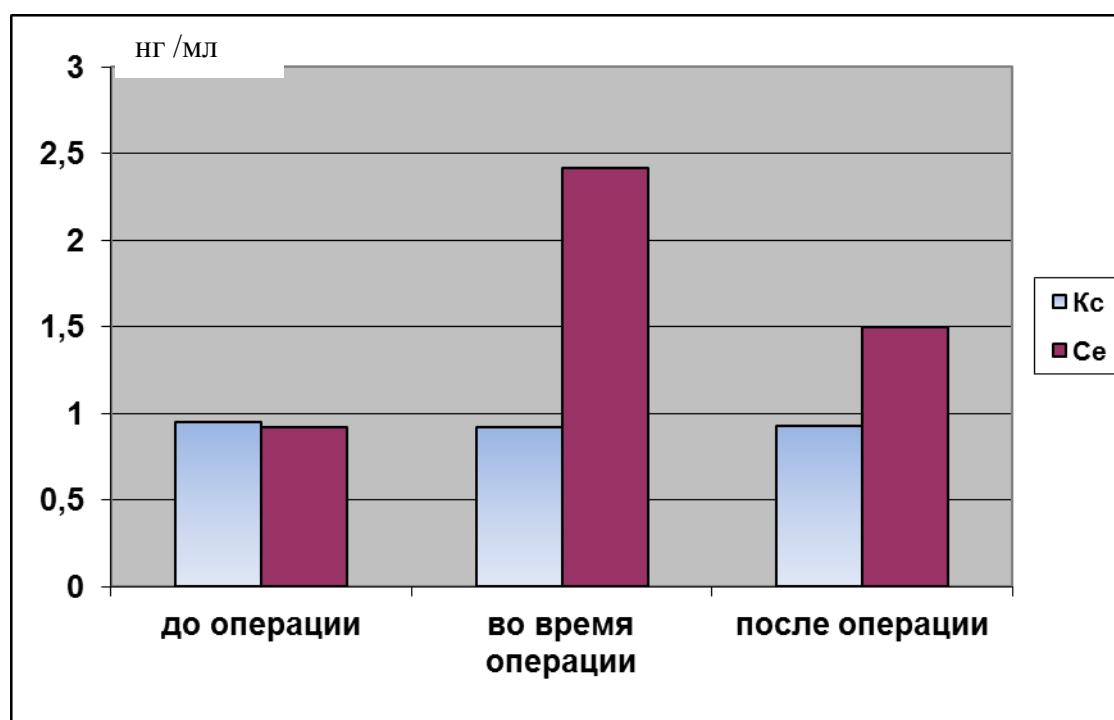


Рис. 68. Сравнительный анализ уровня СТГ на этапах исследования

Примечание: Кс – 1 группа больных; Се – 2 группа больных

Как видно из рисунка 68, исходные значения (до операции) уровня СТГ в группах сравнения находятся в пределах возрастной нормы (медиана: мальчики 0,38 - 2,4 нг/мл, девочки 0,7 - 2,4 нг/мл). В 1 группе больных (Кс), во время

операции и после её окончания, изменение уровня СТГ происходило незначительно, и являлось статистически не достоверным. Во 2 группе детей (Ce), уровень СТГ имел тенденцию к повышению, как во время операции, так и после её завершения, по сравнению с исходным уровнем, однако выявленные изменения не были статистически значимыми.

На рисунке 69 представлена динамика уровня кортизола (Ко) в плазме крови на этапах исследования. Исходный уровень Ко (до операции) соответствует возрастной норме (150 – 660 нмоль/л у мальчиков и девочек в возрасте от 1 года до 17 лет). В 1 группе больных уровень Ко на всех этапах исследования практически не менялся, что подтверждает данные, полученные у взрослых пациентов и свидетельствует о хорошем противострессорном действии Кс во время операции и после ее окончания. Это соответствует данным литературы об отсутствии у Кс подавляющего функцию коры надпочечников действия при одновременном нивелировании действия факторов операционного стресса [27, 31].

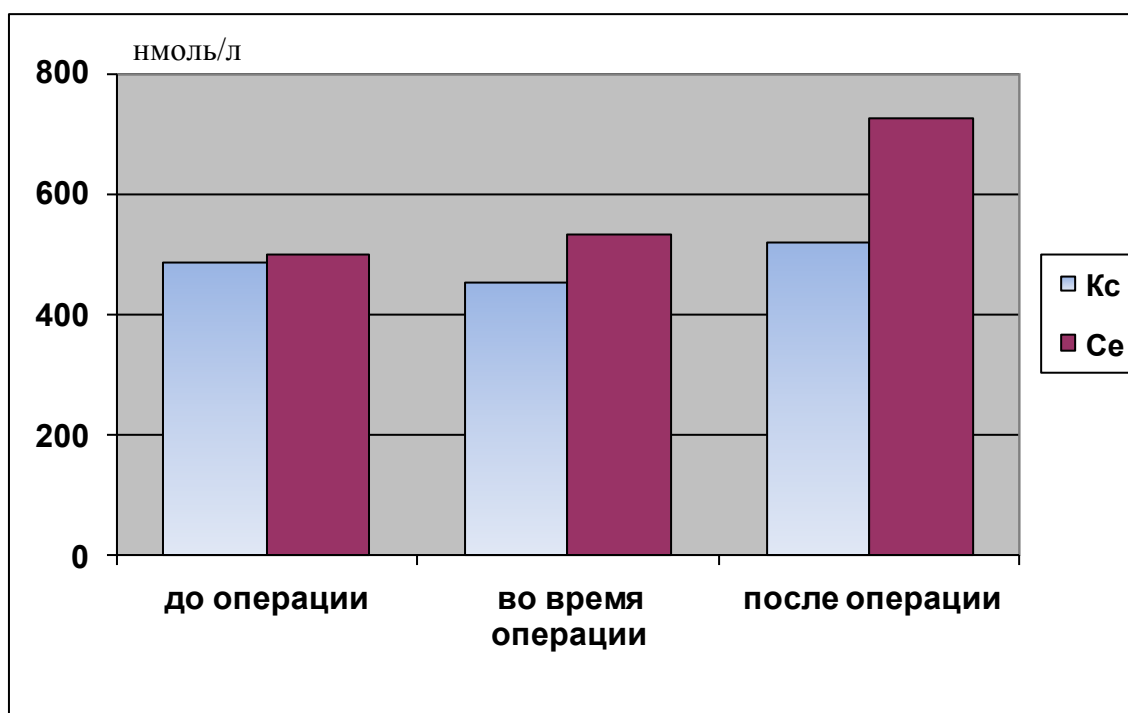


Рис. 69. Сравнительный анализ уровня кортизола на этапах исследования.

Анализируя динамику уровня Ко во 2 группе, следует отметить рост уровня Ко во время операции на 10% и на 34% после операции, в сравнении с дооперационным уровнем. Повышение уровня Ко в послеоперационном периоде в 2 группе (Се) больных, соответствовало проявлениям синдрома «ажитации» у большинства пациентов и свидетельствует о переживании ребенком послеоперационного стресса. В исследовании была проанализирована корреляционная связь (по Спирмену - r) уровня гормонов стресса (Ко, СТГ) с показателями гемодинамики (АДср, ЧСС, ИП) и величиной БИС-индекса. Данные, полученные в 1 группе больных, представлены в таблице 43.

Таблица 43

Корреляционная связь по Спирмену (r) между гормонами «стресса» и клиническими показателями при анестезии ксеноном.

	АД ср		ЧСС		ИП		БИС	
	операция	после	операция	после	операция	после	операция	после
СТГ	0,089	- 0,08	0,10	0,31*	- 0,007	- 0,36	0,03	- 0,43
Кортизол	- 0,047	0,17	0,27*	- 0,08	0,01	0,27*	0,09	0,17

Примечание: корреляционная связь (коэффициент Спирмена – r): $r \leq 0,25$ – слабая связь; $0,25 < r < 0,75$ – *умеренная связь; $r \geq 0,75$ – **сильная связь.

Как видно из данных таблицы 43, в 1 группе, во время операции прослеживается умеренная корреляционная связь между величиной ЧСС и уровнем Ко ($r = 0,27$). После операции аналогичная корреляционная связь выявлена между уровнем Ко и ЧСС ($r = 0,31$), а так же между Ко и ИП ($r = 0,27$).

В остальных случаях корреляционная связь между другими анализируемыми параметрами была слабой или отсутствовала.

Результаты анализа корреляционных связей по Спирмену во 2 группе представлены в таблице 44.

Как видно из данных таблицы 44, во время операции у детей 2 группы выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем СТГ и АДср. ($r = 0,27$).

После проведения анестезии Се уровень СТГ имел умеренную корреляционную связь с величиной АДср ($r = 0,43$), ЧСС ($r = 0,31$) и ИП ($r = 0,43$).

Таблица 44

Корреляционная связь по Спирмену (r) между гормонами «стресса» и клиническими показателями при анестезии севофлураном.

	АД ср		ЧСС		ИП		БИС	
	операция	после	операция	после	операция	после	операция	после
СТГ	0,27*	0,43*	0,128	0,31*	- 0,14	0,43*	0,22	0,149
Кортизол	0,046	0,132	0,21	- 0,08	0,35*	0,20	- 0,14	0,48*

Примечание: корреляционная связь (коэффициент Спирмена – r): $r \leq 0,25$ – слабая связь; $0,25 < r < 0,75$ – *умеренная связь; $r \geq 0,75$ – **сильная связь.

Сильной корреляционной связи при анестезии Се, на этапах исследования, между гормонами «стресса» и показателями гемодинамики выявлено не было.

Таким образом, сравнительный анализ уровня гормонов «стресса» (кортизола и соматотропного гормона) на этапах исследования показал, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 - 65% с фентанилом, а так же анестезия севофлураном 2,0 об.% с фентанилом, отвечают требованиям адекватности анестезии, надежно защищая ребенка от хирургического стресса, повышение уровня кортизола после анестезии севофлураном связано с развитием синдрома ажитации, чего не встречается после анестезии ксеноном.

ГЛАВА 8

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ У ДЕТЕЙ

Нейротоксичность, индуцированная анестезией, является одной из самых актуальных тем детской анестезиологии. В эксперименте и клинически было показано, что анестетики наряду с нейротоксическими эффектами обладают и нейропротективными свойствами, предотвращая дегенерацию нейронов и когнитивные нарушения [211, 253]. Маркерами, отражающими степень повреждения головного мозга, являются сывороточный нейроглиальный белок S100b и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). Повышение S100b свидетельствует о повреждении мозга (гипоксия, ЧМТ), а повышение BDNF о повышении защитных свойств нейронов от ишемических атак. В рамках диссертационной работы был проведен сравнительный анализ уровня S100b и BDNF при анестезиях Се и анестезиях Кс во время плановых операций у детей.

8.1 Сравнительная оценка нейротоксичности и нейропротективных свойств комбинированной анестезии ксеноном и комбинированной анестезии севофлураном у детей

В исследование вошли 42 ребенка, поступившие в НИИ НДХиТ для планового хирургического лечения с предоперационной оценкой по ASA 1-3. У всех детей была проведена общая эндотрахеальная сбалансированная низкпоточная анестезия. Больные исходно были разделены на 2 группы по используемому ингаляционному анестетику при поддержании анестезии. В 1 группе (22 ребенка), анестезию поддерживали ксенон-кислородной смесью (Кс : $O_2 = 60-65\% : 30\%$) и болюсным введением фентанила 2,5 - 4,0 мкг/кг/час. Во 2 группе (20 детей) анестезию обеспечивали кислородно-воздушной смесью и

севофлураном (Се) 2,5 об% с фентанилом (3,5 – 4,5 мкг/кг/час). Премедикация в обеих группах включала внутривенное введение атропина сульфата 0,1% - 0,01 мг/кг, индукцию проводили пропофолом в дозе 3,0-3,5 мг/кг, миоплегию - эсмероном 0,06 мг/кг. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, продолжительности анестезий и тяжести оперативных вмешательств (Таблица 45).

Таблица 45

Сравнительная характеристика больных в исследуемых группах (N=42).

Сравнительные критерии	1 группа (n=22)	2 группа (n=20)
Возраст (лет)	12,2 ± 4,0	11,0 ± 3,9
Длительность анестезии (мин)	100 ± 40	96 ± 35
Вид операций:		
- абдоминальные	13 (59,1%)	12 (60%)
- реконструктивно-пластические	4 (18,2%)	4 (20%)
- нейрохирургические	5 (22,7%)	4 (20%)
Итого	22 (100%)	20 (100%)

Как видим из представленной таблицы 45, больные были сопоставимы по возрасту, длительности анестезии, видам и травматичности оперативных вмешательств. Большинство плановых оперативных вмешательств было выполнено по поводу абдоминальной патологии выполняемых лапароскопически продолжительностью до 1 часа. Более длительными были реконструктивно-пластические (пластика мягко-тканых посттравматических дефектов) и нейрохирургические (краниопластики) операции от 1 до 3 часов. В исследование не вошли дети с множественной травмой (включая ЧМТ), прооперированные в течение месяца до данного исследования, и дети с плановой хирургической патологией, у которых анестезия проводилась в течение последних 7 дней.

При поддержании анестезии у детей в исследуемых группах глубина анестезии соответствовала хирургической стадии III₁₋₂, значения БИС индекса были в пределах 40-60 ЕД. До проведения анестезии уровень белка S100b у детей в 1 группе составил 89,4 ± 20,6 mg/ml, а во 2 группе 118,3 ± 75,7mg/ml. Методом дискретного анализа было выявлено, что значения S100b до проведения анестезии в группах не имели статистически значимых различий. Уровень BDNF у детей до

проведения анестезии был в 1 группе $19499,7 \pm 4777,6$ pg/ml, а во 2 группе - $26361,9 \pm 10511,0$ pg/ml. Проведенный дискретный анализ значений BDNF в исследуемых группах до проведения анестезии выявил статистически значимые различия ($p < 0,05$), что представлено на рисунке 70.

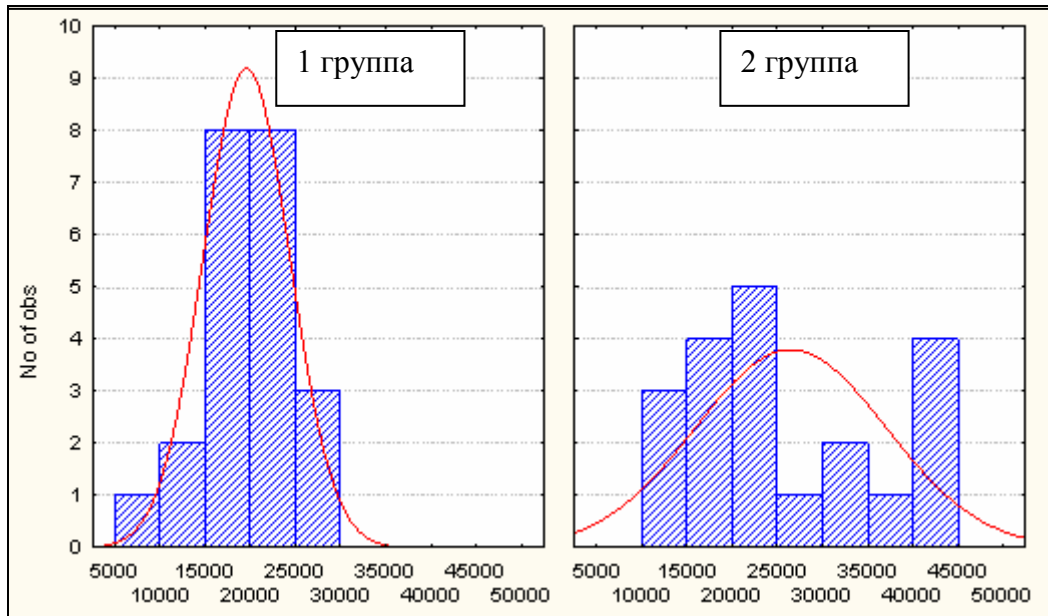


Рис.70. Распределение значений BDNF (pg/ml) в исследуемых группах до проведения анестезии.

Из гистограмм (рисунок 70), видно, что у детей 1 группы до проведения анестезии распределение средних значений BDNF является нормальным, тогда как во 2 группе это распределение отличается от нормального. Для проверки гипотезы о принадлежности сравниваемых независимых выборок к одной и той же генеральной совокупности методом непараметрической статистики Манна-Уитни (U-критерий) было подтверждено, что распределение значений BDNF в обеих группах имеют статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

После окончания анестезии и пробуждения у детей в обеих группах в операционной бралась вторая проба венозной крови, из сыворотки которой определялся так же уровень белка S100b и BDNF. Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 71 и 72.

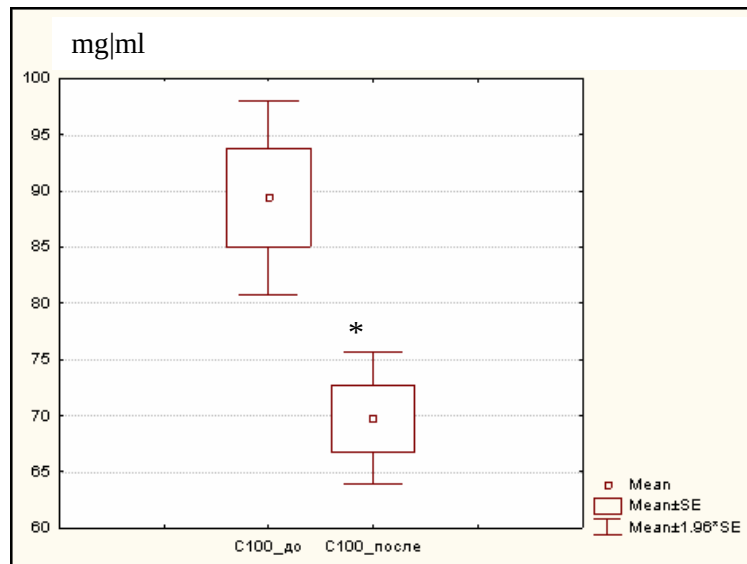


Рис.71. Средние значения с 95% доверительным интервалом уровня белка S100b (mg/ml) до и после анестезии у детей 1 группы ($p < 0,05$).

Как видно из графика (рисунок 71), до анестезии Кс уровень белка S100b у детей 1 группы был $89,4 \pm 20,6$ mg/ml, а после её проведения он статистически достоверно снизился на 28% и составил $69,7 \pm 14,0$ mg/ml ($p < 0,05$). Такое снижение уровня маркера нейронального повреждения свидетельствует о том, что Кс в концентрации 60 - 65% не оказывает негативного влияния на развивающийся мозг ребенка.

Динамика уровня BDNF в 1 группе до и после анестезии Кс представлена на рисунок 72.

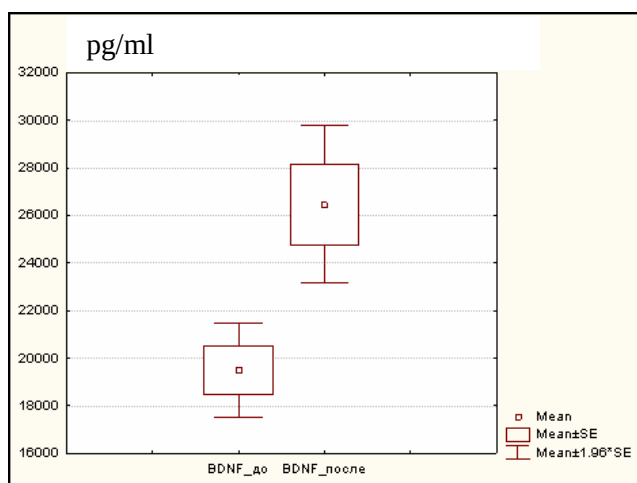


Рис.72. Средние значения с 95% доверительным интервалом уровня BDNF (pg/ml) до и после анестезии у детей 1 группы ($p < 0,05$).

Из представленного графика (рисунок 72) видно, что уровень BDNF в сыворотке крови у детей до проведения анестезии Кс составил $19499,8 \pm 4777,6$ pg/ml, а после её проведения статистически достоверно вырос на 27% и составил $26452,4 \pm 7915,9$ pg/ml ($p < 0,05$). Учитывая, что в организме человека BDNF выполняет нейропротективную (нейротрофическую) функцию, такое возрастание может быть расценено как позитивная компенсаторная реакция нейрогуморальных механизмов на операционный стресс [88, 96, 190].

Снижение уровня S100b после проведения анестезии Кс у детей и повышение уровня BDNF являются проявлением нейропротективных свойств у данного анестетика [179, 180]. Данные свойства Кс находят ему применение в лечении больных с ишемическим инсультом у взрослых пациентов и возможно найдут применение в лечении неонатальной асфиксии [133]. В эксперименте и клинически доказана эффективность Кс в комплексной терапии больных с тяжелыми повреждениями мозга при ЧМТ, а также вследствие общей гипоксии [114, 180, 221, 253]. В экспериментальных исследованиях и клинически было показано, что при повышении уровня BDNF улучшается обучаемость исследуемых, когнитивные функции, и наоборот, при снижении уровня нейротрофического фактора страдает память и интеллект [211, 253].

У детей 2 группы, после проведения анестезии Се были также выявлены статистически значимые, но менее выраженные, изменения уровня белка S100b и BDNF. Полученные результаты представлены на рисунке 73, 74.

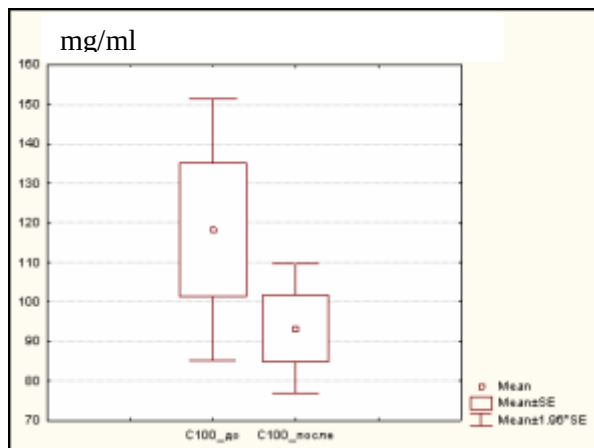


Рис. 73. Средние значения с 95% доверительным интервалом уровня белка S100b (mg/ml) до и после анестезии у детей 2 группы ($p < 0,05$).

Как видно из графика (рисунок 73), после анестезии Се уровень S100b статистически достоверно ($p < 0,05$) снизился на 22%, по сравнению с исходным уровнем ($118,3 \pm 75,7 \text{ mg/ml}$ и $93,3 \pm 37,6 \text{ mg/ml}$, соответственно). В ранее проведенных исследованиях сообщалось о токсичности Се, но его токсичность зависела от концентрации анестетика в наркозно-дыхательной смеси [151, 177]. В эксперименте на животных было показано, что после ингаляции Се в концентрации 3,0 об% у крыс развивался дефицит в обучении и аномальное поведение, страдало развитие потомства [177, 211, 235]. В клинической практике, Се используют в концентрациях менее 3,0 об%, что нивелирует его повреждающее нейроны свойства [151, 235]. При работе с ингаляционными анестетиками у детей, не следует прибегать к высоким концентрациям анестетика, превышающими целевую концентрацию, поскольку это может сказаться в дальнейшем на обучаемость ребенка и его поведенческие расстройства [211, 235]. В нашем исследовании концентрация Се не превышала 2,5 об% и учитывая результаты исследования, следует утверждать, что анестетик в данной концентрации не оказывает токсического влияния на мозг ребенка.

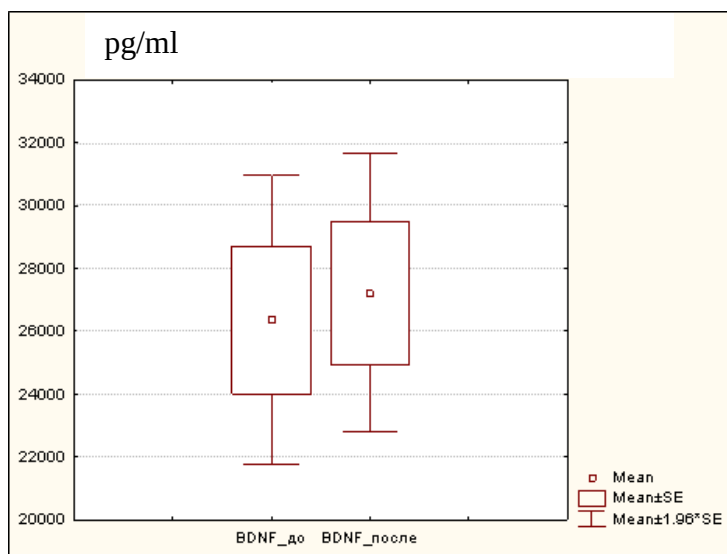


Рис. 74. Средние значения с 95% доверительным интервалом уровня BDNF (pg/ml) до и после анестезии у детей 2 группы ($p < 0,05$).

Из представленного графика (рисунок 74) видно, что если до анестезии Се уровень BDNF у детей был $26361,8 \pm 10511,0 \text{ pg/ml}$, то после её проведения

статистически достоверно вырос и составил $27212,4 \pm 10103,4$ pg/ml ($p < 0,05$). Проверка данных с помощью непараметрического метода Вилкоксона парного теста подтвердила, что изменения статистически значимые ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании динамики S100b и BDNF следует утверждать, что анестезия Се в концентрации до 2,5 об% с фентанилом не только не оказывает токсического влияния на мозг ребенка, но и проявляет нейропротективные свойства, защищая мозг от возможной гипоксии.

Для выявления преимуществ по выраженности нейропротективных свойств у анестетиков было проведено сравнение уровня S100b и BDNF после проведения анестезий Кс и Се. Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 75.

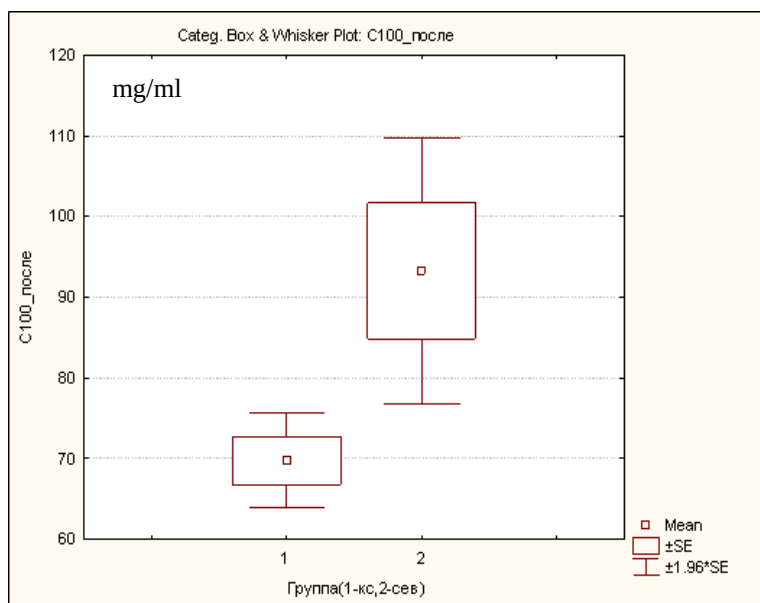


Рис. 75. Сравнительная оценка средних значений с 95% доверительным интервалом S100b после анестезии Кс и Се ($p < 0,05$).

Из представленного графика (рисунок 75) видно, что разница в значениях S100b в исследуемых группах после проведения анестезий статистически значимая ($p < 0,05$). У детей 1 группы после анестезии Кс уровень S100b оказался на 26% ниже по сравнению с детьми 2 группы, у которых анестезия проводилась Се ($69,7 \pm 14,0$ mg/ml и $93,3 \pm 37,6$ mg/ml, соответственно).

Методом непараметрической статистики Манна-Уитни было выявлено, что значения BDNF в исследуемых группах после проведения анестезий Кс и Се не

имеют статистически значимых различий (1 группа $26452,4 \pm 7915,9$ pg/ml; 2 группа $27212,4 \pm 10103,4$ pg/ml). Отсутствие статистической разницы в уровне BDNF у детей после анестезии Кс и Се, свидетельствует об отсутствии преимуществ одного анестетика перед другим по нейропротективным свойствам. Данное исследование явилось подтверждением присутствия нейропротективных свойств у данных анестетиков, которые были выявлены ранее в эксперименте на модели перинатальной ишемии мозга [235]. При выборе анестетика для проведения анестезии у детей необходимо учитывать, что Кс и Се в равной степени обладают нейропротективными свойствами и способны защитить мозг от ишемических атак при проведении травматичных операций (кровопотеря, шок), а также при гипоксически-травматическом повреждении мозга в результате травмы. При сравнительном анализе динамики уровня S100b следует утверждать, что токсическое влияние на мозг в большей степени оказывает анестезия Се, чем анестезия Кс.

Таким образом, статистически достоверное снижение уровня S100b после проведения анестезии ксеноном и анестезии севофлураном, свидетельствует об отсутствии у данных анестетиков повреждающего воздействия на развивающийся мозг ребенка, а статистически достоверное повышение уровня BDNF после анестезии ксеноном и анестезии севофлураном, по сравнению с его исходным уровнем свидетельствует о наличии у них нейропротективных свойств.

ГЛАВА 9

ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ДЕТЕЙ

После отработки методик применения ксенона при плановых хирургических вмешательствах, комбинированная анестезия Кс использовалась при экстренных и отсроченных операциях у детей с различной хирургической патологией. В НИИ НДХиТ оказываются все виды плановой и неотложной хирургической помощи детям. Анестезии Кс проводились у детей с различной хирургической патологией: 139(66,5%) - абдоминальной патологией, 32(15,3%) - нейрохирургической; 26(12,4%) – с посттравматическими дефектами мягких тканей; 10(4,8%) - скелетной травмой; 2(1,0%) - торакальной патологией. В данной главе будут рассмотрены особенности проведения анестезии Кс у детей с различной хирургической патологией.

9.1 Особенности проведения анестезии ксеноном у детей с абдоминальной патологией

Общее количество анестезий, вошедших в данное исследование у детей с абдоминальной патологией составило 139(66,5%). Большинство детей были прооперированы в плановом порядке - 89(42,6%) по поводу: грыжи различной локализации - 49(23,4%), варикоцеле - 21(10,1%), водянки яичка – 7(3,4%) и прочие – 12(5,7%). Почти половина детей с абдоминальной патологией – 65(46,7%), прооперированы с использованием лапароскопической техники.

Учитывая экономическую составляющую приоритет при выборе анестезии Кс у детей с абдоминальной патологией отдавался ЭТА, так как при ЛМА был большой расход инертного газа. Премедикация включает атропин в дозе 0,01 мг/кг, которая выполняется как внутримышечно за 30 мин до начала анестезии,

так и внутривенно непосредственно перед началом анестезии. Другие компоненты премедикации зависят от эмоционального фона и аллергической настроенности ребенка. Для исключения лишней инвазивности у детей до 7 лет, премедикация выполняется внутривенно после ингаляционной индукции Се и катетеризации периферической вены иглой-катетером (браунюлей).

Индукция и вводная анестезия у детей до 7 лет, проводится ингаляционно Се, «болюсным» способом, через лицевую маску по полуоткрытому контуру, газотоком 4 - 6 л/мин (в зависимости от возраста ребенка) 100% O₂. У детей 7 лет и старше индукция внутривенная - пропофолом 3,5 – 4 мг/кг, при вводной анестезии аналгезия фентанилом 3 мкг/кг. После миоплегии эсмероном в дозе 0,6 – 1,0 мг/кг, ребенок интубируется и подключается к НДА. Денитрогенизация проводится 100% O₂, по полуоткрытому контуру потоком 4 – 6 л/мин продолжительностью до 6 мин. Насыщение Кс (при работе с КНП – 01) осуществляется при потоке Кс от 150 до 900 мл/мин в зависимости от возраста ребенка до 8 мин до необходимого соотношения Кс : O₂ = 60 – 65% : 30%.

Поддержание анестезии обеспечивается концентрацией Кс 55 - 65%, а O₂ – 28 - 33% и осуществляется по закрытому контуру (closed system anesthesia) на управляемом дыхании с параметрами соответствующими нормовентиляции. Газоток зависит из потребностей ребенка в O₂ (от 1 до 3 лет - 5 мл/кг/мин; от 3 до 12 лет - 4 мл/кг/мин; от 12 до 18 лет - 3 мл/кг/мин), поток Кс подбирается путем поддержания концентрации Кс : O₂ = 60% - 65% : 30%. Расход фентанила в период поддержания анестезии зависит от травматичности операции и составляет с среднем от 1 до 6 лет – 3 - 5 мкг/кг/час, а от 7 до 18 лет – от 2,5 – 5 мкг/кг/час. Миоплегия обеспечивается релаксантами среднего или длительного действия в возрастных дозировках. Значения БИС в ходе анестезии не должны превышать 60 ЕД. За 10 минут до окончания операции подачу Кс прекращают, а поток O₂ увеличивали до 3 - 6 л/мин. Чем больше поток O₂, тем быстрее пробуждается ребенок.

Если при открытых абдоминальных операциях методика проведения анестезии Кс проводится также, как и при других вмешательствах, то при

лапароскопических вмешательствах она имеет свои особенности. В экстренном порядке, лапароскопически с использованием анестезии Кс, прооперировано 42(21,3%) ребенка. В основном это были больные с острым аппендицитом и различными формами перитонита аппендикулярной этиологии и инвагинацией кишечника. Противопоказанием к проведению анестезии Кс у детей с абдоминальной патологией, явилась кишечная непроходимость с выраженным парезом кишечника (СКН 3 степени). Проведение анестезии Кс у детей с СКН 3 степени опасно из-за диффузионных свойств анестетика, его способности увеличивать объем внутрикишечного газа и способностью повышать внутрикишечное давление, что в итоге может в большей степени нарушить трофику кишечной стенки.

Методика проведения эндотрахеальной комбинированной анестезии Кс при лапароскопических вмешательствах не отличалась от стандартной, но имеет особенности. До наложения карбоксиперитонеума клинически и по данным мониторинга не отмечалось отклонений в показателях гемодинамики и в газовом составе НДС. Концентрация Кс после насыщения соответствует 65%, с целью дополнительного обезболивания, во время вводной анестезии, используется фентанил в дозе 3 – 3,5 мкг/кг, суммарная доза фентанила за весь период лапароскопической операции составляет в среднем $5,5 \pm 1,3$ мкг/кг/час, а эсмерона 0,6 мг/кг/час. После наложения карбоксиперитонеума и установки в брюшную полость троакаров (видеокамеры, манипуляторов), у больных, отмечается снижение концентрации Кс в контуре выдоха с $65 \pm 3\%$ до $57 \pm 4\%$. Падение концентрации Кс в НДС сопровождалась «спаданием» дыхательного меха, что свидетельствовало о недостаточном потоке газа. Увеличение потока Кс более чем в два раза (с $0,05 \pm 0,02$ л/мин до $0,12 \pm 0,02$ л/мин) приводило к быстрому восстановлению его концентрации в контуре до исходных значений и расправлению меха. Падение концентрации Кс во время лапароскопического вмешательства было связано с его способностью диффундировать в брюшную полость, а затем при нарушении герметичности брюшной полости (установка троакаров, смена манипуляторов) - утечкой газа из брюшной полости.

Наибольшее снижение концентрации Кс было у больных, где использовался инструмент с недостаточной герметизацией, что вело к большим потерям газа из брюшной полости. Для подтверждения диффузии Кс в брюшную полость, а затем в атмосферу было произведено измерение его концентрации в брюшной полости в условиях карбоксиперитонеума. При концентрации Кс в НДС 56 - 58%, в брюшной полости его концентрация достигала $27 \pm 1\%$. Таким образом, практически половина подаваемого в дыхательный контур Кс диффундировала в полость брюшины. Это соотношение было постоянным при условии поддержания герметичности брюшной полости, а в случае утечки приводило к падению концентрации в организме ребенка и НДС. При поддержании анестезии отмечалась стабильность гемодинамических показателей (АД, ЧСС), которые не имели статистически достоверной разницы с исходными. Пробуждение было быстрым и спокойным, через 5 мин после отключения подачи Кс, концентрация в НДС снижалась ниже 10%, БИС индекс повышался до 72 – 74 ЕД. При отсутствии нервно-мышечного блока у больного сразу восстанавливается адекватное самостоятельное дыхание, он открывает глаза, что служит сигналом к экстубации. При более поздней экстубации велика вероятность развития ларингоспазма.

Клинический пример 6. Больной под кодом № 6324, возраст 6 лет, масса тела 27 кг. Клинический диагноз: Паховая грыжа слева. Операция: лапароскопическая герниорафия слева. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР III степени (ASA I). Анестезию проводили НДА SIESTA I Whispa (DAMECA-Дания), совмещенным с ксеноновой наркозной приставкой КНП-01. На рисунке 76 представлены графические тренды гемодинамики анестезии.

После ингаляционной индукции Се «болюсным» методом, по полузакрытому контуру до хирургической стадии III₁₋₂, выполнена пункция кубитальной вены. После пункции вены подача Се останавливалась. Внутривенная премедикация включала атропин 0,1% - 0,3 мл. После внутривенного введения фентанила 0,005% - 1,0 мл и миоплегии эсмероном - 10 мг, больной интубировался и переводился на ИВЛ. Вентиляция проводилась в

режиме PCV (ДО 250 мл, ЧД 17 дых/мин, МОД 4,25 л/мин, I:E=1:2), в нормовентиляции.

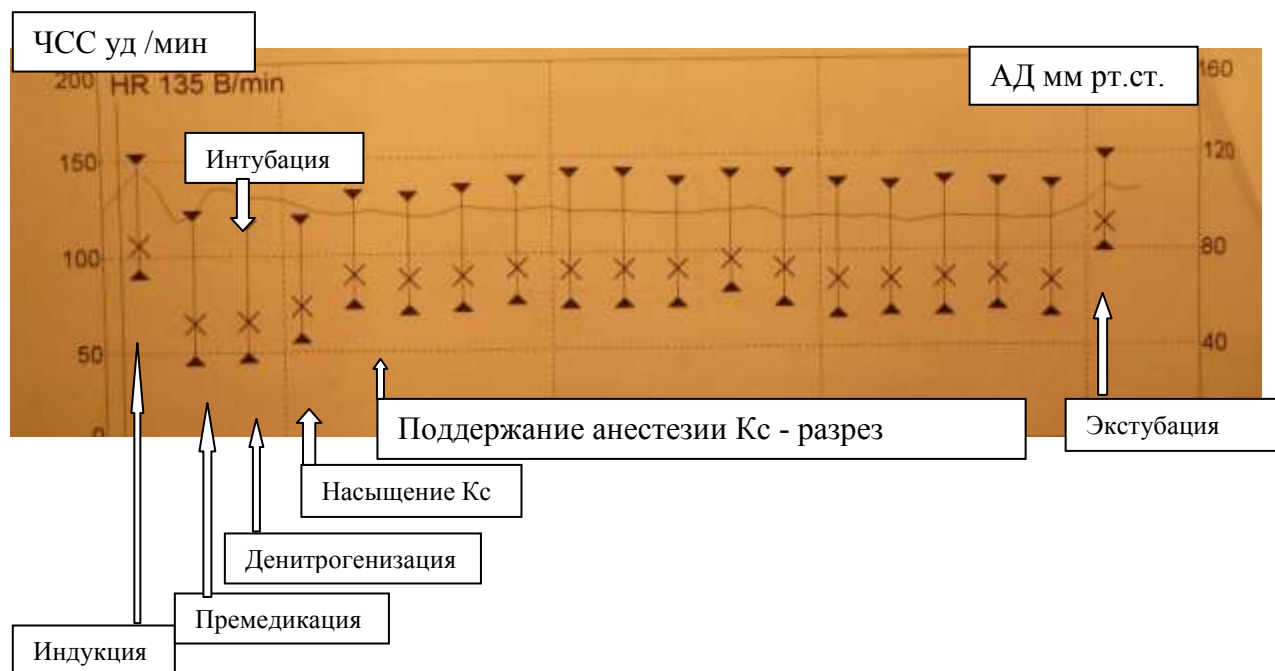


Рис. 76. Графические тренды гемодинамики больного.

Денитрогенизация проводилась 100% O_2 по полуоткрытому контуру, потоком 6 л/мин, продолжительностью 6 минут до концентрации $InO_2/EtO_2 = 98\%/94\%$. Методом «быстрого насыщения» осуществлено насыщение Кс по полужакрытому контуру, потоком Кс 0,9 – 0,04 л/мин до концентрации Кс : $O_2 = 61\% : 30\%$ в течение 6 мин. На рисунке 76 видно, что по мере насыщения Кс повышается АД, что свидетельствует о нивелировании гипотензивного эффекта Се. БИС индекс при достижении заданной концентрации газов (Кс : $O_2 = 61\% : 30\%$) был 50 ЕД, что клинически соответствовало хирургической стадии III_{1-2} и позволило начать операцию. Перед наложением карбоксиперитонеума и установкой троакаров дополнительно внутривенно был введен фентанил 0,005% - 1,0 мл. Поддержание анестезии проводилось по закрытому контуру с минимальными потоками газов Кс - 0,04 л/мин, O_2 - 0,15 л/мин. Через 15 минут после начала операции, во время работы манипуляторами, концентрация Кс снизилась до 58%, в связи с чем, поток анестетика увеличен до

0,05 л/мин, а поток O_2 остался как и прежде - 0,15 л/мин. Соотношение газов, после увеличения потока $Kс$, быстро восстановилось $Kс : O_2 = 60 \% : 30\%$. Как видно на рисунке 76, данную анестезию отличает стабильность гемодинамики (АД 107/57 (69) мм рт.ст., ЧСС 105 – 117 уд/мин) на протяжении всей операции. БИС индекс был в пределах 50 – 57 ЕД, $SatO_2$ 100%, $etCO_2$ 35-37 мм рт.ст. После ушивания кожи, подача $Kс$ прекращалась, а поток O_2 увеличивался до 3 л/мин. При достижении концентрации $Kс$ в НДС 5,8% и подъема БИС индекса до 71 ЕД, у больного появилось самостоятельное дыхание, он открыл глаза, стал тянуться к трубке и был сразу экстубирован. От момента отключения $Kс$ до экстубации прошло 5 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. Длительность анестезии составила 57 минут, расход $Kс$ 7,7 л, из которых 6,0 л ушло на насыщение.

В данном клиническом примере продемонстрирована особенность поддержания анестезии во время проведения лапароскопической операции. В ходе поддержания анестезии, во время работы манипуляторами происходит разгерметизация брюшной полости, что приводит к снижению концентрации $Kс$ в организме. Для восстановления целевой концентрации $Kс$ требуется увеличение потока анестетика, не изменяя при этом поток O_2 .

Таким образом, при проведении лапароскопических операций с использованием $Kс$ у детей, требуется контроль за герметичностью брюшной полости, включая герметичность портов, поскольку высокая диффузионная способность анестетика приводит к быстрому падению его концентрации в организме, для восстановления которой требуется увеличения потока $Kс$, что необоснованно удорожает анестезию.

9.2 Особенности проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей с нейрохирургической патологией

Из 32 (15,3%) анестезий с использованием $Kс$ проведенных у детей нейрохирургической патологией, в плановом и отсроченном порядке

прооперировано - 24 (11,5%) ребенка и только 8(3,8%) в экстренном. В плановом и отсроченном порядке были проведены следующие операции: краниопластика – 6 (3,0%), вентрикуло-перитонеальное шунтирование – 4 (2,0%), посттравматическая стабилизация позвоночника с МОС – 4 (2,0%), имплантация электродов в базальные отделы мозга у детей с эпилепсией – 3 (1,4%), удаление аневризм, кист, новообразований головного и спинного мозга – 7 (3,3%) операций. По экстренным показаниям были выполнены следующие хирургические вмешательства: репозиция костей свода черепа (после вдавленного перелома) - 6 (3,0%); посттравматическая стабилизации позвоночника с МОС - 2 (1,0%).

При отборе нейрохирургических больных для анестезии Кс нами принималось во внимание отсутствие у них ВЧГ. Детям с ВЧГ проводилась анестезия другими анестетиками. При операциях со вскрытием твердой мозговой оболочки, анестезия Кс проводилась стандартно, но перед её ушиванием прекращали подачу Кс и переходили на поддержание анестезии другим ингаляционным анестетиком (севоран, изофлуран) - во избежание нарастания пневмоцефалии. Отличительной особенностью комбинированной анестезии Кс в нейрохирургии, является стабильность не только системной гемодинамики, но и церебральной. Помимо вышесказанного, Кс обладает нейропротективными свойствами, что повышает выживаемость нейронов в условиях возможной гипоксии и анемии по ходу операции. Противопоказанием к проведению анестезии Кс у экстренных нейрохирургических больных была не только ВЧГ, но и наличие пневмоцефалии, синуситов.

Клинический пример 7. Больной под кодом № 9252, возраст 8 лет, масса тела 32 кг, рост 132 см. Клинический диагноз: Тяжелая открытая черепно-мозговая травма. Перелом скуло-орбитального комплекса. Перелом костей носа. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Операция: Реконструкция лобно-назо-орбитального комплекса с фиксацией костей МОС. Операционно-анестезиологический риск по МНОАР III степени (ASA III). Перед операцией больному выполнено КТ исследование головного мозга. Метод позволил

исключить пневмоцефалию, синуситы и ВЧГ. Эндотрахеальная анестезия проводилась НДА SIESTA I Whispa (DAMECA-Дания), который был совмещен с КНП-01. Ребенок поступил в операционную из реанимации на ИВЛ, с центральной веной. После внутривенной премедикации атропином 0,1% - 0,4 мл, была проведена внутривенная индукция пропофолом 1% - 9,0 мл, аналгезию в период вводной анестезии обеспечивали фентанилом 0,005% - 2,0 мл, а миоплегию – эсмероном 1% - 2,0 мл. Режим и параметры ИВЛ соответствовали проводимым в отделении реанимации: режим PCV; ЧД 17 в мин; ДО 200 мл; МОД 3,4 л/мин; I:E=1:2). Период денитрогенизация 100% O₂ проводился по полуоткрытому контуру, потоком 6 л/мин, продолжительностью 6 мин. Насыщение Kс было осуществлено «быстрым методом» по полузакрытому контуру, потоком Kс 0,9 – 0,04 л/мин до концентрации Kс : O₂ = 65,6 % : 30% в течение 7 мин. При достижении целевой концентрации, глубина анестезии (по Гведелу) соответствовала хирургической стадии III₁₋₂. БИС мониторинг при данной операции осуществить было невозможно, так как операция проводилась в лобной области. После внутривенного введения фентанила в дозе 2,0 мл началась операция. Графические тренды оперативного вмешательства представлены на рисунке 77.

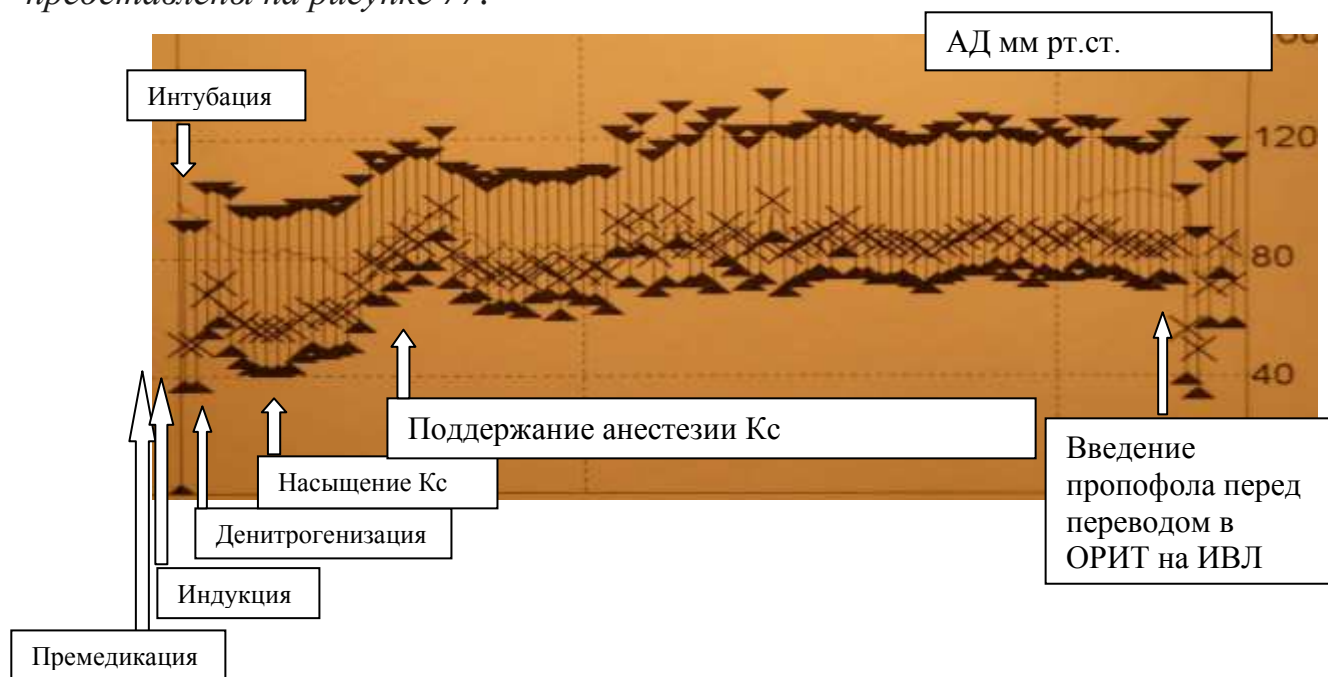


Рис.77. Графические тренды гемодинамики больного под кодом № 9252

Как видно на рисунке 77, после выполненной премедикации и индукции пропофолом, АД снижается с 117/50 мм рт. ст. (исходное) до 102/47 мм рт. ст. Вовремя и после проведения денитрогенизации изменений уровня АД не отмечалось, перед насыщением Кс оно соответствует 105/64 мм рт. ст., а ЧСС 86 в мин. При насыщении Кс (рисунок 77), видна тенденция к росту АД, которое к окончанию данного периода составило 117/74 мм рт.ст., ЧСС 96 в мин, индекс перфузии при этом вырос в 2 раза и достиг 5,9 ЕД, по сравнению со значениями во время индукции – 2,6 ЕД. Поддержание анестезии проводилось по закрытому контуру с минимальным потоком газов Кс - 0,03 – 0,05 л/мин, O₂ - 0,15 – 0,2 л/мин, концентрация Кс и O₂ была 60 – 55% : 27 – 30%, соответственно. Гемодинамика в ходе анестезии была стабильной (АД 125 - 118/ 75 – 70 мм рт.ст.; ЧСС 84 – 86 в мин; ИП 1,2 - 3,2 Ед). При появлении артериальной гипертензии, тахикардии и снижении индекса перфузии менее 1,0 больному внутривенно вводился фентанил, общий расход которого, за операцию длительностью 4 часа 50 мин составил 11 мл (3,4 мкг/кг/час). Через 2 часа от начала анестезии, отмечался феномен «накопления третьего газа», который проявился снижением концентрации Кс в НДС до 54%, при этом поток и концентрация O₂ не изменялись. Учитывая риск пробуждения больного и необходимость продолжения анестезии, решено провести повторное насыщение Кс. С целью углубления седации на период повторной денитрогенизации и насыщения Кс использовался пропофол 1% - 8,0 мл, а усиления аналгезии - фентанил 0,005% - 2,0 мл. При достижении заданной концентрации Кс : O₂ = 60% : 30%, анестезия была продолжена, оперативное вмешательство в период проведения денитрогенизации и повторного насыщения Кс не прерывалось. После ушивания кожи и наложения повязки, поток Кс был остановлен, а поток O₂ увеличен до 3 л/мин, учитывая низкий уровень сознания до операции (8 баллов по ШКГ) больной на ИВЛ был доставлен для дальнейшего лечения в отделение реанимации. Длительность анестезии составила 4 часа 50 мин, расход Кс 12,3 л, из которых 6,0 л ушло на насыщение. Кровопотеря за период операции составила 200,0 мл. Инфузия в ходе операции составила: Физ. р-р 0,9% - 800,0 мл,

свежесамороженная плазма 300,0 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, через 2 суток после оперативного лечения он был экстубирован, а через 5 суток переведен в нейрохирургическое отделение.

Данный клинический пример демонстрирует анестезию у тяжелого реанимационного больного с открытой черепно-мозговой травмой, ушибом головного мозга, с уровнем сознания менее 8 баллов по ШКГ. Отличительной особенностью анестезии является стабильность гемодинамики на протяжении всего этапа поддержания анестезии, что обеспечивает хорошую церебральную перфузию. Другим позитивным моментом анестезии Кс, являются её нейропротективные свойства, способность защищать травмированный мозг от гипоксии. Перед проведением анестезии Кс, у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой целесообразно выполнять КТ исследование головного мозга. Метод позволяет исключить пневмоцефалию, синуситы и ВЧГ, что важно знать анестезиологу перед проведением анестезии Кс.

Таким образом, анестезия ксеноном у нейрохирургических больных отличается стабильностью не только центральной, но и церебральной гемодинамики, дополнительно к этому она обладает церебропротективным эффектом, защищая мозг от возможной ишемии.

9.3 Особенности проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей при реконструктивно-пластических операциях

Из общего количества анестезий с использованием Кс, при реконструктивно-пластических операциях проведено – 26 (12,4%). Это были наиболее длительные и травматичные операции, направленные на закрытие посттравматических и мягкотканых дефектов. Помимо тканевого дефекта, тяжесть состояния у этих больных в 75% обусловлена сочетанностью травмы. В 1 группе прооперировано 2 (1,0%) детей: 1 (0,5%) – пластика раны предплечья местными тканями; 1 (0,5%) – иссечение лигатурного свища грудины. Во 2 группе выполнено 4 (2,0%) операции: 3 (1,4%) – кожная пластика расщепленным

лоскутом; 1 (0,5%) – пластика инфицированной раны местными тканями. В 3 группе прооперировано 8 (3,8%) детей: у 6 (2,8%) - кожная пластика местными тканями; у 2 (1,0%) - пластика сухожилий. В 4 группе прооперировано 12 (5,6%) детей: у 9 (4,3%) – закрытие посттравматических мягкотканых дефектов местными тканями, у 3 (1,4%) – закрытие пролежного процесса в области крестца (у детей с посттравматической болезнью в вегетативном состоянии).

Учитывая сочетанность травмы у детей с обширными тканевыми дефектами, анестезиологу при планируемой анестезии Кс, необходимо исключить наличие ВЧГ и замкнутых воздушных полостей (пневмоторакса, пневмоцефалии и т.д.). Выявленные замкнутые воздушные полости, а также наличие ВЧГ, являлись противопоказанием к проведению анестезии Кс. Посттравматическая болезнь, неврологический дефицит (вегетативное состояние) не являлись противопоказанием к проведению комбинированной анестезии Кс.

Клинический пример 8. Больная под кодом № 9121, возраст 11 лет, масса тела 38 кг, рост 142 см поступила в НИИ НДХиТ с клиническим диагнозом: Множественные резанные раны верхней трети левого предплечья, средней трети левого плеча и в средней трети правого предплечья. Операция: Хирургическая обработка ран конечностей и их ушивание. Физический статус соответствовал ASA I, а операционно-анестезиологический риск по МНОАР III степени. Графические тренды анестезии представлены на рисунке 78.

Методом выбора обезболивания явилась ЛМА комбинированная анестезия Кс. Анестезия проводилась НДА SIESTA I Whispa (DAMECA-Дания) совмещенным с КНП-01. После пункции и катетеризации периферической вены иглой-катетером (браунюлей), выполнена внутривенная премедикация атропином 0,1% - 0,5 мл. Вводная анестезия включала внутривенную индукцию пропофолом 1% - 12,0 мл, аналгезию - фентанилом 0,005% - 2,0 мл и миоплегию – эсмероном 1% - 2,0 мл. После апноэ и релаксации, ребенку установлена ларингеальная маска N3. ИВЛ проводилась в режиме PCV с параметрами: ЧД 15 в мин; ДО 266 мл; МОД 3,9 л/мин; I:E = 1:2.

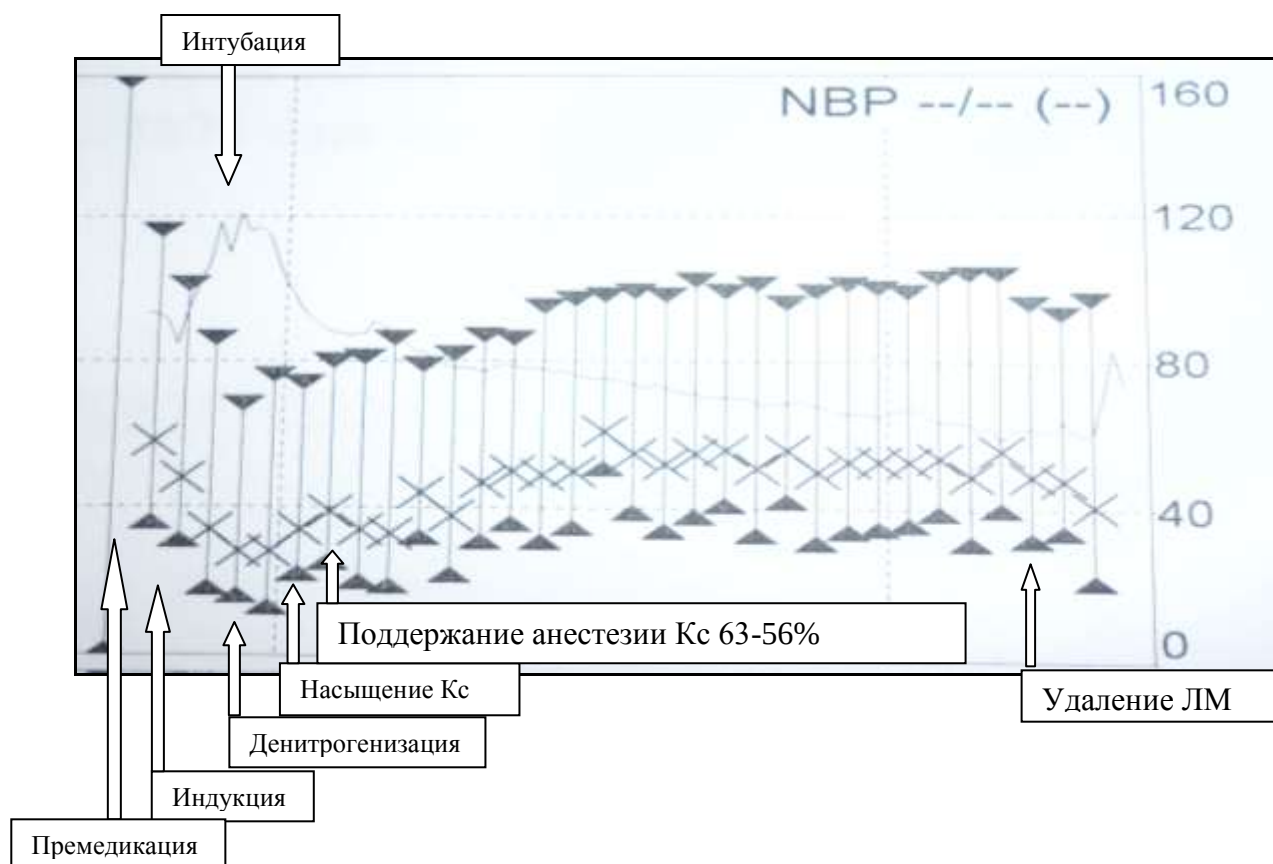


Рис. 78. Графические тренды гемодинамики больного под кодом № 9121.

Денитрогенизация проводилась 100% O_2 по полуоткрытому контуру, потоком 6 л/мин, продолжительностью 8 мин. Насыщение Кс осуществлялось «быстрым методом» потоком Кс 0,9 л/мин до концентрации Кс : O_2 = 50 % : 50%, затем возобновлялась подача O_2 с учетом его потребности - 0,3 л/мин, а поток Кс снижался снижался в два раза - до 0,4 л/мин. При достижении целевой концентрации Кс : O_2 = 63,3 % : 27,8%, поток O_2 снижался до уровня потребности - 0,15 л/мин, а поток Кс подбирался по поддержанию необходимой концентрации и составил 0,02 л/мин. В данный момент глубина анестезии (по Гведелу) соответствовала хирургической стадии III₁₋₂, а БИС индекс был 47 ЕД, что позволило начать операцию. Согласно трендам (рисунок 78) после проведенной индукции АД снизилось со 114/38 мм рт.ст. до 66/28 мм рт.ст., а ЧСС выросла со 116 в мин до 145 в мин, при этом ИП увеличился с 0,8 до 3,6 ЕД. Учитывая гипотензию, темп инфузии был увеличен с 10 до 20 мл/кг/час. После завершения насыщения Кс до целевой концентрации, АД повысилось до 80/34 мм рт.ст., а ЧСС

снизилась до 98 в мин, ИП при этом соответствовал 4,8 ЕД. Учитывая сохраняющуюся гипотензию с целью восполнения ОЦК была проведена инфузия HES 6% - 250,0 мл. Поддержание анестезии обеспечивалось наркозно-дыхательной смесью Кс : О₂ = 63,3 - 56% : 27,8 - 30%, с целью усиления анальгезии перед началом операции внутривенно был введен фентанил 0,005% - 2,0 мл. Гемодинамика в ходе проведения анестезии стабилизировалась АД 96 – 102 / 53 – 42 мм рт. ст., ЧСС 94 – 77 в мин, а ИП 4,8 – 3,0. БИС индекс на протяжении всей анестезии был 53 – 60 ЕД, что соответствовало необходимым требованиям адекватности глубины анестезии. После ушивания кожи, подача Кс была остановлена, а поток О₂ увеличен до 3 л/мин, через 7 мин концентрация Кс достигла 10,3%, БИС индекс соответствовал 90 ЕД, у больной восстановилось самостоятельное дыхание, по команде она открыла глаза, после чего ЛМ была удалена. После операции для профилактики диффузионной гипоксии девочка дышала в течение 10 мин 100% О₂. Послеоперационный период протекал гладко, в течение 6 часов не требовалось дополнительного обезболивания, тошноты и рвоты не было. Медицинский персонал и больные в палате, обращали внимание на ясность сознания больной, её активность, по сравнению с детьми у которых анестезия проводилась другими анестетиками. Длительность анестезии составила 1 ч 25 мин, за время которой израсходовано: ксенона 8,5 л (из которых 6 л – насыщение Кс); фентанил 4,0 мл (4 мкг/кг/мин); эсмерон 1% 3 мл (0,5 мг/кг/час). Кровопотеря в ходе операции составила 250 мл, а инфузионная терапия - 1050 мл: физ. раствор 0,9% - 800,0 мл; HES 6% - 250,0 мл. Диурез за весь период анестезии – 150 мл.

Данный клинический пример демонстрирует стабильность гемодинамики при проведении комбинированной анестезии Кс, но только после восполнения ОЦК. Ожидаемая быстрая стабилизация АД при насыщении Кс после индукции пропофолом в данном случае не произошла, по причине, «скрытой гиповолемии». Обращает внимание ИП, который на протяжении всей анестезии, даже в условиях гиповолемии в 3 - 4 раза превышал исходные значения, что свидетельствует о хорошей тканевой перфузии не только здоровых, но и травмированных тканей. Повышенная тканевая перфузия, даже в условиях гиповолемии, улучшает доставку

O₂ тканям, повышая тем самым их выживаемость. Данное свойство анестезии Кс необходимо учитывать при выборе общего обезболивания, у больных не только в реконструктивно-пластической хирургии, но и у детей, находящихся в состоянии шока.

Таким образом, комбинированная анестезия ксеноном у детей, несмотря на позитивное влияние на гемодинамику, улучшение тканевой перфузии не способна стабилизировать артериальное давление без коррекции гиповолемии, что необходимо учитывать при её использовании у шоковых больных, а также при операциях с кровопотерей.

ГЛАВА 10

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ

Одним из важных показателей, отражающих свойства анестетика являются осложнения, которые могут возникнуть на любом из этапов анестезии. Перечень осложнений, возникших при проведении комбинированной анестезии Кс представлен в таблице 46.

Таблица 46

Осложнения при проведении анестезии

Вид осложнений	Вводная анестезия	После анестезии
Рвота	-	4(1,9%)
Ларингоспазм	-	3(1,5%)
Послеоперационная боль	-	2(0,9%)
Пробуждение	2 (0,9%)	-
Саливация	2 (0,9%)	-
Итого	4(1,8%)	9(4,3%)

Анализируя данные таблицы 46, видно, что все осложнения, выявленные при исследовании, были на этапе вводной анестезии или после её завершения. На этапе вводной анестезии было 4(1,8%) осложнения. У 2 (0,9%) детей во время вводной анестезии возникла саливация, которая повлекла за собой пробуждение больных. Оба случая саливации были в период отработки методики моноанестезии Кс, с помощью лицевой маски (МА). Изучая свойства Кс, вводная анестезия, включающая денитрогенизацию и насыщение Кс, проводились без предварительной премедикации атропином, при достижении концентрации Кс в НДС 55 - 60%, у детей появилась обильная саливация (напоминающая саливацию при анестезии кетамин). Гиперсаливация потребовала санации ротоглотки и внутривенного введения атропина в дозе 0,01 мг/кг. Данные мероприятия быстро восстановили проходимость дыхательных путей и купировали гиперсаливацию, но вызвали пробуждение пациентов. Пробуждение детей было быстрым, что

связано с инертными свойствами анестетика. Данные осложнения следует отнести скорее к свойствам инертного газа, чем к осложнениям, но это необходимо знать анестезиологу, которому доведется работать с Кс. В дальнейшем, для профилактики гиперсаливации, перед анестезией Кс в премедикацию всегда включался атропина в дозе 0,01 мг/кг, что не приводило к её возникновению. Данное наблюдение послужило рекомендовать атропин в качестве обязательного компонента для премедикации перед проведением комбинированной анестезии у детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

Во время поддержания анестезии, осложнений, повлекших угрозу жизни пациента, выявлено не было. Поддержание анестезии в концентрации 60 – 65% отличалось хорошей управляемостью, стабильностью гемодинамики, адекватным обезболиванием в сочетании с фентанилом и необходимой глубиной седации.

В послеоперационном периоде зарегистрированы осложнения у 9 (4,3%) больных, они возникли сразу после завершения анестезии Кс. Посленаркозная тошнота и рвота были отмечены у 4 (1,9%) больных, они имели однократный характер и быстро купировались внутривенным введением дексаметазона в дозе 0,2 мг/кг. Механизм противорвотного действия дексаметазона окончательно неизвестен, но доказано, что он как самостоятельно, так и в комбинации с антагонистами рецепторов серотонина (зофран) и антагонистами дофамина (метоклопрамид) способен оказывать противорвотный эффект у больных после операции. Вторым по частоте возникновения осложнений в послеоперационном периоде был ларингоспазм – 3 (1,5%) больных. Все случаи ларингоспазма возникали сразу после экстубации, внутривенное введение сукцинилхолина в дозе 0,2 мг/кг с непродолжительной вентиляцией мешком 100% O₂ через маску, купировало данное осложнение. Анализ данного осложнения показал, что причиной ларингоспазма явилась поздняя экстубация больного. Во избежании данного осложнения следует экстубировать больного сразу после окончания операции и восстановления самостоятельного дыхания, не дожидаясь восстановления сознания. Несомненную помощь в своевременной экстубации не вызывающей ларингоспазм оказывают значения БИС индекса, величина

которого от 70 ЕД до 74 ЕД, концентрация Кс в НДС менее 10% и наличие адекватного самостоятельного дыхания. Причиной ларингоспазма при анестезии Кс является быстрое, даже «стремительное» пробуждение, а инертный газ, в отличие от других ингаляционных анестетиков (галотан, севофлуран) не подавляет гортанных рефлексов. Поэтому профилактическое орошение гортани 2% раствором лидокаина перед интубацией, так же является профилактикой возникновения ларингоспазма. Все данные наблюдения по профилактике ларингоспазма вошли в практические рекомендации.

Только у 2 (0,9%) детей старшей возрастной группы в первые 6 часов после окончания анестезии потребовалось дополнительное обезболивание применением НПВС. В ранее проведенных исследованиях у взрослых пациентов авторы отмечали, что после завершения комбинированной анестезии Кс, послеоперационное обезболивание сохранялось до 5 часов.

Таким образом, анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений показал, что осложнения выявленные во время индукции относятся к моноанестезии ксеноном, которую мы не рекомендуем при оперативных вмешательствах у детей, во время поддержания анестезии осложнений не выявлено, наибольшее количество осложнений возникает в послеоперационном периоде, но они носят транзиторный, кратковременный характер и легко купируются анестезиологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (руководитель отделением – д.м.н., профессор В.Г. Амчеславский) НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы (директор – д.м.н., профессор Л.М. Рошаль). В исследование вошли 209 детей, поступивших в клинику с различной хирургической патологией в возрасте от 1 года до 18 лет, из которых были 144 (69%) - мальчики и 65 (31%) - девочки. Физический статус детей, вошедших в исследование по ASA соответствовал I - III степени, а операционно-анестезиологический риск (МНОАР) II - IV степени. В исследование не вошли дети от периода новорожденности до 1 года, дети с врожденными и приобретенными пороками сердца и крупных сосудов, пациенты, требующие при оперативном вмешательстве использования гипероксических смесей ($FiO_2 > 0,3$), больные с внутричерепной гипертензией, а также больные с физическим статусом по ASA IV – V и степенью операционно-анестезиологического риска I и V (МНОАР). По физическому статусу дети распределились: ASA I - 86 (41,1%); ASA II - 75 (35,9%); ASA III - 48 (23,0%). Степень операционно-анестезиологического риска детей (МНОАР), вошедших в исследование соответствовала: II степень - 77 (36,8%); III степень - 75 (35,9%); IV степень - 57 (27,3%). Для выявления особенностей течения анестезии Кс в различном возрасте, дети в исследовании были разделены на 4 возрастные группы: 1 группа - с 1 до 3 лет - 24 больных (11,5%); 2 группа - с 3 до 7 лет - 29 больных (13,9%); 3 группа - с 7 до 12 лет - 59 больных (28,2%); 4 группа - с 12 до 18 лет - 97 больных (46,4%). Анестезию Кс проводили при плановых операциях - 114 (54,6%), экстренных - 60 (28,7%) и в отсроченном порядке - 35 (16,8%) больных. Наибольшее количество анестезий с использованием Кс выполнено при абдоминальных операциях - 139 (66,5%), меньше с нейрохирургической патологией - 32 (15,3%), при реконструктивно-пластических операциях проведено - 26 (12,4%) анестезий, травматологических - 10 (4,8%) и торакальных - 2 (1%).

В исследование были включены все известные в детской анестезиологии виды анестезий: ЭТА - 175 (83,7%); ЛМА - 26 (12,4%) и МА с использованием лицевой маски - 8 (3,8%). Проведенное исследование показало, что оптимальной анестезией с использованием Кс, является эндотрахеальная комбинированная анестезия, поскольку она экономически наиболее рациональна. Эндотрахеальная комбинированная анестезия Кс, с низким потоком газа - «low flow anesthesia» в сравнении с другими видами анестезий обеспечивает наилучшую герметизацию дыхательного контура и управляемость, позволяет поддерживать заданную концентрацию Кс в НДС на протяжении всей анестезии, и обеспечить наименьший расход газа. МА оказалась самой нерациональной, как по технике проведения, так и по большому расходу анестетика. ЛМА занимает промежуточное положение по расходу анестетика, между ЭТА и МА, проведенной с помощью лицевой маски. Причины большого расхода Кс связаны с недостаточной герметичностью дыхательного контура "аппарат - больной", что необоснованно её удорожает.

Для проведения анестезии Кс у детей могут использоваться как специальные НДА (*FELIX DUAL*, ТАЕМА - Франция) разработанные для работы с данным анестетиком, так и штатные НДА, способные работать на низких потоках - (*SIESTA I Whispa*, DAMECA - Дания). Для работы Кс на штатных аппаратах, необходимо их доукомплектовать ксеноновой наркозной приставкой *КНП-01* (ООО «Акела-Н»-Россия). Медицинский Кс используемый в исследовании был представлен препаратом - «КсеМед®», с высокой высокой степенью очистки 99,9999% (ФСП 42-0523510904 от 08.04.2005 г.).

Для обеспечения безопасности детей в ходе исследования использовался как Гарвардский стандарт мониторинга (АД, ЧД, ЧСС, In/EtO₂, EtCO₂, SatO₂), так и специальный мониторинг (БИС - индекс, ИП - индекс перфузии, InКс - определение концентрации Кс на вдохе). Эффективность и безопасность комбинированной анестезии Кс у детей, оценивалась с помощью клинических методов, аппаратно-инструментальных (ЧСС, САД, ДАД, АДср., БИС - индекс, ЭХО кардиографии (Philips HD 11, Нидерланды), лабораторных (КОС, глюкоза,

билирубин, лактат, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин). Изучались нейротоксические и нейропротективные (уровень S100b и BDNF), антистрессорные (кортизол, СТГ) эффекты комбинированной анестезии Кс. Полученные результаты исследования обрабатывались методами математического анализа и статистической обработки (Statistica v.6), непараметрических методов сравнения распределений между группами и описательной статистики: среднее значение, стандартная девиация, максимальное и минимальное значение и медиана в выборках.

При разработке методики комбинированной анестезии Кс у детей, были выявлены особенности её проведения в различных возрастных группах. В основу исследования легли две основные анестезии - ЭТА и ЛМА. При исследовании методики масочной моноанестезии Кс, с точки зрения достижения седации и аналгезии был выявлен недостаточный аналгетический эффект, что в совокупности с большим расходом анестетика, обусловило этот вид анестезии исключить из дальнейшего исследования. Различие между ЭТА и ЛМА заключалось в том, что при первом виде анестезии использовали интубацию трахеи эндотрахеальной трубкой, а при ЛМА использовали ларингомаску, в остальном методика проведения анестезии не различалась. Алгоритм проведения комбинированной анестезии Кс представлен в таблице 47.

Обязательным перед проведением комбинированной анестезии Кс является премедикация атропином в дозе 0,01 мг/кг. Другие фармакологические компоненты премедикации зависят от аллергической "настроенности" ребенка и его эмоционального фона. Отсутствие атропина в премедикации обуславливает развитие гиперсаливации и бронхореи. Отличительной особенностью вводной анестезии Кс у детей младшего возраста (от 1 года до 7 лет), в отличие от более старших детей (от 7 до 18 лет) - была индукция.

У детей от 1 года до 7 лет оптимальной является индукция ингаляционным анестетиком севофлураном (Патент автора № 2446837 от 2010 г.). У более старших детей от 7 лет до 18 лет целесообразно индукцию проводить внутривенно - пропофолом (в дозе $2,9 \pm 0,7$ мг/кг). Различия в способе индукции обусловлены сложностью выполнения пункции вены у детей младшего возраста.

Во избежание психической травмы ребенка, а также атравматичности и комфортности при пункции вены, данную манипуляцию у детей от 1 года до 7 лет лучше выполнять в условиях ингаляционной анестезии севофлюраном.

Таблица 47

Алгоритм проведения комбинированной анестезии ксеноном

Периоды анестезии Кс	Возраст ребенка		Продолжительность периода (мин)
	От 1 до 7 лет	От 7 до 18 лет	
Премедикация *	Атропин 0,01 мг/кг**	Атропин 0,01 мг/кг	Перед началом анестезии в/в или за 30 мин в/м
Индукция (преоксигенация, интубация трахеи, ИВЛ)	Ингаляционно: - Се «болюсным методом»; - фентанил 3 мкг/кг в/в; - эсмерон 0,6 мг/кг	В/в: -пропофол 3,0 – 3,5 мг/кг; - фентанил 3 мкг/кг в/в; - эсмерон 0,6 мг/кг	Ингаляционная 4 – 5 мин; Внутривенная 3 – 4 мин;
Денитрогенизация (полуоткрытый контур)	100% O ₂ поток 1,5 – 2 МВЛ	100% O ₂ *** поток 1,5 – 2 МВЛ	6 мин до In/Et O ₂ = 98/94%
Насыщение Кс (полузакрытый контур): - м–д «быстрого насыщения»(КНП01); - м–д «медленного насыщения» на НДА Felix Dual	Поток Кс 150 – 600 мл/мин Режим «авто» Кс : O ₂ =70% : 30%	Поток Кс 600 – 900 мл/мин Режим «авто» Кс : O ₂ =70% : 30%	До концентрации Кс : O ₂ = 60-65% : 30% 6 – 7 мин; 12 – 15 мин
Поддержания анестезии (закрытый контур)****: - КНП 01 поток O ₂ 3 – 5 мл/кг/мин, Кс 20 – 50 мл/мин; - НДА Felix Dual	Кс:O ₂ =65-55% : 30% с фентанилом 2,5 – 5,0 мкг/кг/час; БИС 40 – 60 ЕД Режим «Эко» Кс:O ₂ =65-55% : 30% с фентанилом 2,5 – 5,0 мкг/кг/час;	Кс:O ₂ = 65-55%:30% с фентанилом 2,5 – 5,0 мкг/кг/час; БИС 45 – 60 ЕД Режим «Эко» Кс:O ₂ =65-55% : 30% с фентанилом 2,5 – 5,0 мкг/кг/час;	Рекомендована длительность анестезии более 1 часа
Пробуждения Закрыть Кс, поток O ₂ 3 – 5 л/мин	Экстубация при Кс:O ₂ = < 10% : >75% БИС 72–74 ЕД -	Экстубация при Кс:O ₂ =< 10% : >78%: БИС 73 - 74 ЕД	Через 5 мин после отключения Кс

Примечание:

* - при аллергической настроенности в премедикацию включаются антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, тавегил);

* - при эмоциональной неуравновешенности ребенка в премедикацию включаются бензодиазепины (валиум, седуксен, реланиум) в дозе 0,2-0,5 мг/кг в/м или в/в в дозе 0,1-0,15 мг/кг или водорастворимые бензодиазепины (дормикум, флормидал) 0,02-0,06 мг/кг в/в и 0,06-0,08 мг/кг в/м, перорально 0,5-0,75 мг/кг (с вишневым сиропом);

**- в/в премедикация выполняется после индукции Се и пункции вены «иглой катетером»;

***- при повышении БИС индекса более 60 ЕД в/в пропофол 1 мг/кг;

**** - при снижении концентрации Кс ниже 55%, повторно провести денитрогенизацию и насыщение до целевой концентрации $Kc:O_2 = 65-55\%:30\%$.

Вводная анестезия, помимо индукционных препаратов должна включать наркотический анальгетик - фентанил в дозе 3,1 мкг/кг и миорелаксанты короткого (листенон 2 мг/кг) или средней длительности действия (эсмерон 0,6 - 1,0 мг/кг). После вводной анестезии, ребенка интубируют или устанавливают ему ларингеальную маску.

Следующим этапом вводной анестезии, после премедикации и индукции, является денитрогенизация. Длительность денитрогенизации у детей во всех возрастных группах составляет около 6 минут ($5,8 \pm 1,6$ мин) и проводится она 100% O_2 , потоком от 4 до 8 л/мин в зависимости от возраста ребенка по полуоткрытому контуру. Критерием её завершения будет являться достижение концентрации кислорода $InO_2/EtO_2 = 98\% / 94\%$. При проведении денитрогенизации у детей от 7 до 18 лет необходим контроль за глубиной седации с помощью БИС мониторинга. При появлении клинических признаков пробуждения и повышении БИС индекса более 60 ЕД, следует углубить седацию повторным внутривенным введением пропофола (от 7 до 9 лет - 10 мг; от 12 до 18 лет - 20 мг). У детей в возрасте от 1 до 7 лет, у которых индукцию проводили севофлураном, углубления седации в период проведения денитрогенизации, не требуется.

Следующим этапом вводной анестезии является насыщение Кс, оно начинается сразу после завершения денитрогенизации и проводится по закрытому контуру, в двух вариантах. Первый вариант - «быстрого насыщения», используется только при работе с наркозной приставкой КНП-01: в дыхательный контур подается Кс со скоростью 150 - 900 мл/мин (в зависимости от возраста). При достижении концентрации $Kc : O_2 = 50\% : 50\%$ (по газоанализатору) возобновляется подача O_2 с учетом его потребности, а поток Кс уменьшается в

два раза. Потребность в O_2 зависит от возраста ребенка. В возрасте от 1 до 3 лет она составляет 5 мл/кг/мин, от 3 до 12 лет - 4 мл/кг/мин, а от 12 лет и старше - 3 мл/кг/мин. При достижении концентрации газов в НДС - $K_c : O_2 = 60 - 65\% : 30\%$ (1,0-1,2 МАК), возможно начало оперативного вмешательства. Продолжительность периода насыщения K_c по методу «быстрого насыщения» составляет в среднем у детей, не зависимо от возраста, около 6 минут ($6,3 \pm 1,0$ мин). Второй вариант - «медленного насыщения», применяется на НДА специально предназначенных для работы с K_c . При этом изначальная концентрации газов $K_c : O_2 = 70\% : 30\%$ установленная на НДА, через 12 – 15 минут соответствует заданной, что позволит начать оперативное вмешательство и перейти к поддержанию анестезии.

Поддержание анестезии K_c проводят по закрытому контуру (closed system anesthesia). Газоток рассчитывают из потребностей ребенка в O_2 и K_c с поддержанием концентрации газа в контуре $K_c : O_2 = 60\% - 65\% : 30\%$ в течение операции. Наибольший расход K_c при поддержании анестезии был у младших детей с увеличением возраста детей расход анестетика уменьшается (1 группа - 609 ± 300 мл/кг/час; 2 группа - 420 ± 187 мл/кг/час; 3 группа - 227 ± 69 мл/кг/час; 4 группа - 167 ± 78 мл/кг/час). Как это было отмечено ранее, анестезия K_c при операциях у детей является комбинированной - для усиления аналгезии используется фентанил (1 группа - $5,3 \pm 3,2$ мкг/кг/час; 2 группа - $5,2 \pm 3,6$ мкг/кг/час; 3 группа - $5,0 \pm 3,0$ мкг/кг/час; 4 группа - $4,2 \pm 2,6$ мкг/кг/час). Для миоплегии используются релаксанты среднего или длительного действия в возрастных дозировках.

К особенностям поддержания анестезии K_c относится феномен "накопления третьего газа", который проявляется через 1,5 - 2 часа от начала анестезии в виде снижения концентрации K_c до 50% и ниже, при неизменной концентрации O_2 , повышения БИС индекса более 60 ЕД, что свидетельствует о пробуждении ребенка. Причиной снижения концентрации K_c , является накопление в НДС "третьего газа" - азота, который вымываясь из организма ребенка уменьшает долю K_c в НДС. Для восстановления должной концентрации

ксенон-кислородной смеси, необходимо не останавливая оперативное вмешательство вновь провести денитрогенизацию и насыщение Кс до целевой концентрации. На этот период времени требуется углубить седацию ребенка внутривенным введением порпофола в дозе 3 – 3,5 мг/кг поддерживая значения БИС на уровне от 40 до 60 ЕД, а аналгезию обеспечить фентанилом.

При оценке эффективности Кс при анестезиях у детей, изучались его седативные и аналгетические свойства. Изучение седативного компонента анестезии Кс проводили, как при моноанестезии - МА, так и при комбинированной – ЛМА и ЭТА.

При проведении комбинированной анестезии Кс в концентрации 55 – 65%, не зависимо от возраста ребенка обеспечивала необходимый уровень медикаментозного сна, оцениваемого клинически и с помощью БИС индекса, который был на уровне 40 – 60 ЕД. Данные значения БИС индекса соответствовали глубокому медикаментозному сну, что сопоставимо с достижением хирургической стадии наркоза III₁₋₂ по А. Гведелу. Следует отметить, что у детей в 1 и 2 группе БИС индекс на всех этапах анестезии соответствовал клинической оценке глубины седации, в то время как в возрастных группах 3 и 4 (от 7 до 18 лет) значения БИС индекса не всегда соответствовали клинической оценке глубины седации. Отставание величины БИС индекса от клинических проявлений пробуждения ребенка проявлялось при проведении денитрогенизации, насыщении Кс и при пробуждении больного по окончании операции. Объяснением этому являлось то, что Кс являясь инертным газом, имеет низкий коэффициент растворимости в крови, способен быстро насыщать организм и быстро элиминировать из него. Снижение концентрации Кс в организме происходили значительно быстрее, чем изменялся аппаратно - оцениваемый БИС индекс. Причиной несоответствия значений БИС и глубины медикаментозного сна, является техническая задержка индекса. Подобный эффект не наблюдался в группе детей от 1 года до 7 лет, у которых в период индукции применялся Се, что объяснялось остаточным седативным действием анестетика в силу его присутствия в НДС в период всей анестезии Кс.

Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 60 – 65%, обеспечивает при операциях у детей в возрасте от 1 года до 18 лет необходимым уровнем медикаментозного сна, как на этапах вводной анестезии, так её поддержания.

Изучение анальгетических свойств моноанестезии Кс в концентрации 60 – 70% показало, что при плановых операциях (паховая грыжа, водянка яичка и т.д.) ни в одном случае анестезия не была адекватной. У детей при разрезе кожи, появлялось тахипное, тахикардия, артериальная гипертензия и отмечалось снижение индекса перфузии, что свидетельствовало о недостаточной аналгезии. Только дополнительное введение фентанила в дозе от 2 до 3 мкг/кг дробно по ходу операции позволяло купировать вегетативные проявления (тахипное, тахикардия, артериальная гипертензия, индекс перфузии) и закончить операцию. На основании проведенного исследования было сделано заключение, что моноанестезия Кс в концентрации 65-70% не может быть рекомендована при оперативных вмешательствах у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, даже при проведении малотравматичных операций из-за недостаточных анальгетических свойств анестетика.

Дальнейшее исследование было посвящено оптимизации эндотрахеальной комбинированной анестезии Кс и определению дозы фентанила при её проведении. Если доза фентанила во время вводной анестезии составила в среднем от 3,0 до 3,5 мкг/кг, то при её поддержании она различалась и зависела от возраста ребенка, длительности и травматичности оперативного вмешательства. Суммарный расход фентанила (вводная и поддерживающая анестезия): от 1 года до 3 лет – $5,3 \pm 2,2$ мкг/кг/час; от 3 до 7 лет – $5,2 \pm 1,6$ мкг/кг/час; от 7 до 12 лет – от $5,0 \pm 2,0$; от 12 до 18 лет – $4,2 \pm 1,8$ мкг/кг/час.

Изучая влияние анестезии с применением Кс на восстановление нервно-мышечного блока, было выявлено, что анестетик в концентрации 55 – 65% при комбинированной анестезии не оказывает влияния на восстановление нервно-мышечной проводимости, вызываемой эсмероном, так как дозы релаксанта используемые в ходе анестезии и время восстановления нервно-мышечного блока

соответствуют инструкции заявленной от производителя. Присутствие Се в НДС (у детей от 1 года до 7 лет) без статистически значимой разницы позволяет снизить расход эсмерона.

Оценивая эффективность комбинированной анестезии с применением Кс, в исследовании изучались гемодинамические эффекты анестетика. С помощью дисперсионного анализа было выявлено, что Кс в концентрации 55 – 65 % не оказывает статистически достоверного хронотропного действия на миокард у детей всех возрастных групп.

Дисперсионный анализ средних значений САД, показал статистически достоверно ($p < 0,02$), что Кс в концентрации 60 – 65% при комбинированной анестезии не зависимо от возраста ребенка, быстро повышает уровень САД после проведенной индукции, а во время хирургических этапов (4, 5, 6 этап) обеспечивает его стабильность без статистических различий с исходными значениями. Такой клинический эффект Кс свидетельствует об отсутствии у него кардиодепрессивного действия, что выгодно отличает его от всех известных ингаляционных анестетиков.

Для изучения влияния комбинированной анестезии с применением Кс на сосудистый тонус, анализировали динамику ДАД на этапах анестезии. Дисперсионный анализ средних значений ДАД показал, что Кс в концентрации 60 – 65% при комбинированной анестезии, на основных этапах оперативного вмешательства (4, 5, 6 этап), во всех возрастных группах не вызывает статистически достоверных изменений диастолического давления, по сравнению с исходными значениями. По поддержанию сосудистого тонуса при операциях у детей, выгодно отличает Кс от всех известных ингаляционных анестетиков (галотан, изофлуран, севофлуран и т.д.) и открывает перспективы его применения не только в плановой, но и экстренной хирургии.

Дисперсионный анализ средних значений АДср. показал, что в ходе комбинированной анестезии с использованием Кс в концентрации 65 - 60% во время основных хирургических этапов (4, 5, 6 этап), статистически достоверно повышается АДср. ($p < 0,05$), по сравнению со значениями во время вводной

анестезии, нивелируя тем самым негативные эффекты препаратов используемых при индукции. В ходе поддержания анестезии Кс в концентрации 65 – 55% обеспечивается стабильность АДср. приближая его (без статистически значимой разницы) к исходным значениям во всех возрастных группах.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о стабилизации гемодинамики после насыщения ребенка ксеноном до концентрации 60 – 65%, не зависимо от возраста больного, анестетик быстро нивелирует гипотензию, вызываемую препаратами, используемыми для индукции, он не обладает кардиодепрессивным эффектом, не вызывает вазодилатации, что позволяет в ходе операции поддержать периферический кровоток и тканевую перфузию. По свойствам стабилизации гемодинамики ксенон выгодно отличается от всех известных ингаляционных анестетиков (севофлуран, галотан, изофлуран и т.д), что позволяет рекомендовать его применение у больных с гемодинамической нестабильностью, нарушенной тканевой перфузией, с централизацией кровообращения (т.е. у шоковых больных) у детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

Для дополнительно изучения влияния комбинированной анестезии Кс на центральную гемодинамику, использовали метод ЭХО кардиографии аппаратом Philips HD 11 (Нидерланды). С помощью методики Teinholz, по длинной оси из парастернального доступа определялись показатели: КДР, КСР, УО, МОС и ФВ. Отсутствие статистически значимых изменений средних значений ФВ при проведении анестезии Кс свидетельствует о том, что анестетик в концентрации 60-65% он не оказывает депрессивного влияния на работу сердца. Статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение средней величины УО на высоте концентрации Кс ($58,6 \pm 20,4 \text{ см}^3$) и после её завершения ($50,9 \pm 15,8 \text{ см}^3$), по сравнению с исходными данными ($44,9 \pm 17,8 \text{ см}^3$), свидетельствует о положительном влиянии Кс на сократительную способность миокарда не только во время анестезии Кс, но и после её завершения. Во время операции при концентрации Кс 60 – 65% МОС статистически достоверно ($p < 0,05$) повышался до $5,4 \pm 1,9$ л/мин, что было на 12% выше чем до проведения анестезии ($4,7 \pm 2,0$

л/мин), а после окончания анестезии значения МОС возвращались к исходным значениям и он составлял $5,6 \pm 1,5$ л/мин. Причиной повышения МОС явилось увеличение УО сердца, который в свою очередь увеличивался за счет увеличения КДР сердца, (растяжение миокарда левого желудочка сердца в фазу диастолы). Средняя величина КДР во время анестезии Кс статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалась на 10%, достигая $4,3 \pm 0,6$ см, по сравнению с данными до её проведения ($3,9 \pm 0,6$ см), но после прекращения анестезии значения вновь возвращались к исходным ($4,1 \pm 0,6$ см). Статистически достоверное увеличение КДР во время анестезии, свидетельствует о том, что Кс в концентрации 60 – 65% вызывает в миокарде положительный эффект – в виде улучшения функции диастолического расслабления (лузитропный эффект). Улучшение лузитропной функции миокарда приводит к увеличению ФВ за счет увеличения наполнения левого желудочка в фазу диастолы и создает благоприятные условия для работы сердца. Средние величины КСР на протяжении всех этапов исследования статистически достоверно не изменялись.

Таким образом, эндотрахеальная сбалансированная анестезия Кс в концентрации 60-65% обеспечивает стабильность работы сердечно-сосудистой системы во время оперативных вмешательств у детей за счет улучшения лузитропной функции миокарда, что проявляется повышением фракции выброса левого желудочка, минутного объема сердца и ударного объема, не влияя на контрактильную функцию миокарда.

Для изучения токсического влияния комбинированной анестезии Кс на организм ребенка было проведено исследование по влиянию анестезии на: pH и газовый состав крови, метаболизм, уровень печеночных ферментов, гормонов стресса, нейромаркеры (повреждения мозга) и нейротрофический фактор.

Дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману показал, что изменения величины pH носили статистически значимые различия ($p < 0,05$) и была связь значений pH с временем забора крови (до – , во время –, после анестезии), так как коэффициент конкордации составил $r = 0,5$. До проведения анестезии величина pH была $7,23 \pm 0,14$ и имела умеренную кластерную связь со

значениями $p\text{CO}_2$ и $p\text{O}_2$ (шкала «Linkage Distance»), что свидетельствует о нарушении транспорта O_2 тканям из-за спазма периферических сосудов в результате стрессорной реакции ребенка перед операцией. Во время проведения комбинированной анестезии величина $p\text{H}$ статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалась до $7,32 \pm 0,09$, что являлось подтверждением того, что анестезия Кс в концентрации 60 - 65% обладая антистрессорным эффектом улучшает транспорт O_2 тканям за счет стабильности гемодинамики и улучшения тканевой перфузии. Сохранение величины $p\text{H}$ в послеоперационном периоде на уровне $7,32 \pm 0,02$, свидетельствует о продолжении антистрессорного эффекта Кс даже после прекращения его поступления в организм ребенка.

Подтверждением улучшения транспорта O_2 тканям при комбинированной анестезии Кс являлась динамика значений $p\text{O}_2$. По сравнению с исходными данными, величина $p\text{O}_2$ во время проведения анестезии Кс статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалась на 64% ($87,3 \pm 6,8$ мм рт.ст. и $136,5 \pm 5,4$ мм рт.ст., соответственно). После проведения анестезии средние значения $p\text{O}_2$ статистически достоверно ($p < 0,05$) снижались до $74,1 \pm 2,4$ мм рт.ст., что было на 83% ниже, чем во время проведения анестезии Кс и на 17% ниже исходных данных. Причиной снижения $p\text{O}_2$ в послеоперационном периоде явилась - диффузионная гипоксия. Для профилактики диффузионной гипоксии, в послеоперационном периоде, следует ингалировать детей 100% O_2 , через маску или носовые канюли в течение 10 минут, до полной элиминации Кс из организма ребенка.

Анализ средних значений $p\text{CO}_2$ до анестезии и во время её проведения не выявил статистически значимой разницы в значениях ($38,3 \pm 1,1$ мм рт.ст. и $37,5 \pm 1,3$ мм рт.ст., соответственно). После проведения анестезии Кс средние значения $p\text{CO}_2$ статистически достоверно ($p < 0,05$) возросли до $43,8 \pm 1,0$ мм рт.ст., не выходя за допустимые пределы, что связано с остаточной (опиоидной) депрессией дыхания. Отсутствие статистически значимых изменений средних величин $p\text{CO}_2$ в сравнении с величинами до анестезии Кс и во время её проведения,

свидетельствует об отсутствии влияния анестетика на газообмен, и в частности, на элиминацию CO_2 .

Комбинированная анестезия Кс не вызывала статистически значимых изменений средних значений уровня лактата крови до анестезии, во время её проведения и после завершения ($2,6 \pm 0,4$ ммоль/л; $1,8 \pm 0,1$ ммоль/л и $2,5 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно). Тенденцию к снижению уровня лактата при проведении ксеноновой анестезии следует рассматривать как проявление улучшения доставки O_2 тканям за счет увеличения его содержания в артериальной крови, а также повышения сердечного выброса и улучшения микроциркуляции. Повышение средних значений лактата после проведения анестезии до исходного уровня, является результатом действия диффузионной гипоксии.

Частота отклонений ВЕ от нормальных значений в сторону дефицита оснований или их избытка была одинаковой: $\text{BE} < -2,3$ мэкв/л была в 24 (52,2 %) случаях, $\text{BE} > +2,3$ мэкв/л, так же в 24 (53,3%) пробах крови. Значения ВЕ в ходе анестезии были статистически устойчивые и их вариабельность была мала. Отсутствие статистически значимых отклонений ВЕ в ходе анестезии и после её проведения, по сравнению с исходными данными, связано с такими свойствами Кс, как его инертность, отсутствие биотрансформации в организме, способность не вступать в метаболизм пациента (Stoppe C. Et al., 2011) и не оказывать влияние на буферные системы (бикарбонатная, фосфатная, белковая) организма ребенка.

Таким образом, комбинированная анестезия с применением Кс у детей не оказывает статистически значимого влияния на метаболизм и механизмы его компенсации, как в ходе анестезии, так и в после её проведения.

Анализ средних значений уровня глюкозы на исходном этапе, во время анестезии Кс и после её проведения, не выявил статистически значимых различий ($9,7 \pm 2,5$ ммоль/л; $7,3 \pm 1,5$ ммоль/л и $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно). Однако, если до операции гипергликемию следует рассматривать как стрессорную реакцию, то в дальнейшем видим тенденцию к её снижению, которая сохраняется вплоть до окончания операции, что свидетельствует об антистрессорном эффекте анестезии и отсутствия влияния на углеводный обмен.

Используя парный тест Вилкоксона было выявлено, что уровень АЛТ через 1 сутки после проведения комбинированной анестезии статистически достоверно ($p < 0,03$) снизился (до Ме 14,15 Ед/л), по сравнению с исходным уровнем (Ме 14,4 Ед/л). Статистически значимое снижение величины АЛТ после анестезии, свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс не оказывает токсического влияния на клетки печени.

Сравнительная оценка уровня АСТ парным тестом Вилкоксона не выявила статистически значимых различий до - и после анестезии Кс (Ме 26,8 и Ме 23,6 Ед/л, соответственно). Отсутствие статистически значимых различий в уровне АСТ в пробах до анестезии и после её проведения, также свидетельствует о том, что комбинированная анестезия ксеноном не оказывает токсического влияния на гепатоциты.

Также при сравнительном анализе не было выявлено статистически значимых различий в уровне ЛДГ до - и после анестезии Кс (Ме 181,5 Ед/л и Ме 190,0 Ед/л, соответственно). Отсутствие статистически значимых различий в уровне ЛДГ до - и после анестезии свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс не оказывает токсического влияния на паренхиматозные органы (печень, почки, легкие и т.д.), а также реакцию гликолиза в условиях операционного стресса.

Сравнительный анализ динамики значений общего билирубина до – и после анестезии Кс (Ме 8,9 мкмоль/л и Ме 8,9 мкмоль/л, соответственно), а также прямого билирубина (Ме 1,4 мкмоль/л и Ме 1,4 мкмоль/л, соответственно), не выявил статистически значимых различий в анализируемых значениях. Результаты проведенного анализа позволяют утверждать, что анестезия Кс и её метаболиты не оказывают токсического воздействия на гепатоциты, не влияют на билирубинсвязывающую и желчевыделительную функцию печени.

С помощью парного теста Вилкоксона был проведен сравнительный анализ уровня амилазы до - и после комбинированной анестезии ксеноном. В сравнении с исходным уровнем, после проведения анестезии Кс величина амилазы статистически значимо ($p < 0,009$) снизилась на 19% (Ме 53,9 ЕД/л и Ме 44,6

ЕД/л, соответственно). Статистически значимое снижение уровня амилазы после комбинированной анестезии Кс свидетельствуют об ингибировании протеолиза при проведении анестезии Кс. Полученные данные позволяют рекомендовать комбинированную анестезию Кс при нарушении функции поджелудочной железы, панкреатите.

Изучая динамику уровня креатинина в крови до - и после комбинированной анестезии Кс, была выявлена тенденцию к снижению значений креатинина (Ме 62,5 мкмоль/л и Ме 57,7 мкмоль/л, соответственно). Креатинин является вредным для тканей соединением и должен максимально выводиться из организма, его повышение свидетельствует о нарушении выделительной функции почек. Отсутствие статистической разницы в значениях креатинина после проведения анестезии Кс по сравнению с исходными данными свидетельствует о том, что Кс не оказывает влияния на выделительную функцию почек.

С целью изучения нейротоксичности комбинированной анестезии Кс был проведен сравнительный анализ белка S100b на этапах исследования анестезии. По сравнению с исходным уровнем, после анестезии Кс отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня S100b на 28% ($89,4 \pm 20,6$ mg/ml и $69,7 \pm 14,0$ mg/ml, соответственно). Статистически достоверное снижение уровня маркера нейронального повреждения свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс в концентрации 60 - 65% не оказывает токсического воздействия на развивающийся мозг ребенка.

При изучении нейропротективных свойств комбинированной анестезии Кс, было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня BDNF на 27% после анестезии, по сравнению с исходным уровнем (до - $19499,8 \pm 4777,6$ pg/ml; после анестезии - $26452,4 \pm 7915,9$ pg/ml). Статистически достоверное повышение нейротрофического фактора после проведения анестезии, по сравнению с исходным уровнем свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс в концентрации 60 – 65% в ходе проведения проявляет нейропротективные свойства, защищая мозг от возможных гипоксических атак в ходе операции.

В дополнение ко всему в исследовании был проведен сравнительный анализ уровня S100b и BDNF при комбинированной анестезии Кс (60 – 65%) и комбинированной анестезии Се (2,0 - 2,5 об.%) у детей. После комбинированной анестезии Кс уровень S100b статистически значимо ($p < 0,05$) был ниже на 26%, чем после анестезии Се ($69,7 \pm 14,0$ mg/ml и $93,3 \pm 37,6$ mg/ml, соответственно). При сравнительной оценке значений BDNF в исследуемых группах Кс и Се, было выявлено, что значения не имеют статистически значимых различий ($26452,4 \pm 7915,9$ pg/ml; $27212,4 \pm 10103,4$ pg/ml, соответственно). На основании проведенного исследования следует утверждать, что по нейропротективным свойствам комбинированная анестезия Кс и комбинированная анестезия Се не имеют преимуществ друг перед другом, но по нейротоксичности - анестезия Кс менее токсичная, по сравнению с анестезией Се.

Таким образом, комбинированная анестезия Кс в концентрации анестетика 60 – 65%, не оказывает токсического влияния на паренхиматозные органы и системы организма (мозг, сердце, печень, почки), более того она проявляет нейропротективные свойства, защищая органы и в первую очередь мозг от возможной гипоксии. Отсутствие токсичности анестезии Кс связано с тем, что он не подвергается в организме биотрансформации, не образует токсических метаболитов, не вступает ни в какие реакции и быстро выводится через легкие.

Для изучения антистрессорной активности комбинированной анестезии Кс, исследовались «гормоны стресса» - Ко и СТГ. Сравнительный анализ уровня Ко до анестезии Кс, во время её проведения и после завершения показал, что изменения не были статистически достоверными ($Me = 485,1$ нмоль/л; $Me = 454,1$ нмоль/л и $Me = 519,6$ нмоль/л, соответственно). Не происходило статистически значимых изменений, также при сравнительном анализе СТГ на этапах исследования. Поскольку до проведения анестезии Кс уровень СТГ был $Me = 0,96$ нг/мл, во время её проведения $Me = 0,92$ нг/мл, а после завершения анестезии $Me = 0,93$ нг/мл. Отсутствие статистически достоверной разницы в уровне «гормонов стресса» до анестезии, во время её проведения и в послеоперационном периоде, свидетельствует о том, что комбинированная анестезия Кс обладает достаточной

антистрессорной защитой не только во время анестезии, но и после её проведения.

При проведении 209 комбинированных анестезий с применением медицинского Кс, у 13(6,9%) детей были выявлены осложнения на различных этапах её проведения. Необходимо отметить, что все осложнения возникли во время отработки методик общей анестезии Кс. Треть из них - 4 (1,8%) больных, были выявлены при отработке методики проведения МА в варианте моноанестезии, в период вводной анестезии. Во время вводной анестезии у 2(0,9%) детей была гиперсаливация в период насыщения больного Кс, что послужило в дальнейшем перед анестезией в премедикацию включать атропином в дозе 0,01 мг/кг. Также во время вводной анестезии у 2(0,9%) детей отмечалось пробуждение, оно возникло у тех же детей с гиперсаливацией, после завершения насыщением Кс возникшая гиперсаливация, которая потребовала разгерметизации контура и санации ротоглотки. Санация ротоглотки привела к повышению БИС индекса и быстрому пробуждению детей, что потребовало повторного насыщения Кс. Необходимо отметить, что все вышеперечисленные осложнения вводной анестезии возникли при проведении МА, которая не рекомендуется к клиническому применению у детей из-за сложности поддержания герметичности контура и концентрации Кс. При проведении комбинированной ЭТА или ЛМА с включением атропина в премедикацию данные осложнения в исследовании не встречались.

В период поддержания комбинированной анестезии Кс, осложнений не выявлено. Обращало на себя внимание управляемость анестезии, стабильность гемодинамики и высокий уровень тканевой перфузии (ИП > 3,0 ЕД). После завершения комбинированной анестезии Кс у 9(4,3%) детей выявлены осложнения. У 4(1,9%) больных была рвота, она носила однократный характер и быстро купировались внутривенным введением дексаметазона. Ларингоспазм возник у 3(1,5%) детей после экстубации, данное осложнение не привело к гипоксии, было купировано внутривенным введением сукцинилхолина и кратковременной вентиляцией 100% О₂. Причиной ларингоспазма явилась

поздняя экстубация, что в дальнейшем послужило к выработке критериев более ранней экстубации и мер по его профилактике. Недостаточное послеоперационное обезболивание после комбинированной анестезии Кс было выявлено у 2(0,9%) детей, что потребовало дополнительного обезболивания препаратами НПВС.

Таким образом, данное клиническое исследование, проведенное у 209 детей в возрасте от 1 года до 18 лет показало, что общая комбинированная анестезия с использованием медицинского ксенона в концентрации 60 – 65% обеспечивает эффективную анестезиологическую защиту ребенка от операционной травмы, является безопасной, управляемой, способной быстро нивелировать гипотензию вызванную индукционными препаратами, обеспечить стабильность гемодинамики на основных хирургических этапах анестезии, что позволяет рекомендовать её для повседневного использования в педиатрической анестезиологии. Отсутствие нейротоксичности, наличие нейропротективных свойств, способность стабилизировать гемодинамику, открывает широкие возможности применения ксенона у наиболее тяжелых детей с компрометированным кровообращением (шоком, ССН, СПОН), с повреждением мозга, полиморфной аллергией и угрозой развития злокачественной гипертермии.

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика комбинированной анестезии (closed system anesthesia) у детей с концентрацией ксенона в наркозно-дыхательной смеси 55 – 65%, с фентанилом и мышечными релаксантами, индукция у детей от 1 до 7 лет проводится ингаляционно севофлураном, а от 7 до 18 лет внутривенно пропофолом.
2. Определен объем мониторинга для безопасного проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей, он включает Гарвардский стандарт мониторинга жизненно важных функций организма и специальный, с контролем БИС индекса, определением в наркозно-дыхательной смеси концентрации ксенона на вдохе и кислорода на выдохе.
3. Комбинированная анестезия ксеноном в концентрации 55 – 65% в наркозно-дыхательной смеси с фентанилом и мышечными релаксантами не оказывает токсического эффекта на паренхиматозные органы и мозг ребенка.
4. Масочная моноанестезия ксеноном в концентрации 60 – 70% не обладает достаточной аналгезией и не рекомендуется к применению при операциях у детей, оптимальной анестезией с применением ксенона, является комбинированная эндотрахеальная (closed system anesthesia) анестезия с концентрацией анестетика в наркозно-дыхательной смеси 60 – 65%, в комбинации с фентанилом и мышечными релаксантами.
5. Эндотрахеальная комбинированная анестезия ксеноном в концентрации в наркозно-дыхательной смеси 60-65% с фентанилом и мышечными релаксантами обеспечивает стабильность работы сердечно-сосудистой системы во время оперативных вмешательств у детей, что проявляется повышением фракции выброса левого желудочка, минутного объема сердца и ударного объема, за счет улучшения "лузитропной" функции миокарда.
6. Определены показания к проведению комбинированной анестезии ксеноном у детей: различные оперативные вмешательства у детей в возрасте от 1 года до 18 лет, требующие проведения эндотрахеальной анестезии, длительностью более 1 часа, с оценкой по ASA I - III и операционно-анестезиологическим риском 2 – 4

степенью (МНОАР); операции у тяжелых детей с компрометированной гемодинамикой, кардиодепрессией. Противопоказанием к проведению комбинированной анестезии ксеноном у детей будет являться: операции у детей от 0 до 1 года; анестезии до 1 часа; анестезии требующие использования $\text{FiO}_2 > 0,3$, наличие внутричерепной гипертензии, воздушные кисты легких, парез кишечника 3 степени, пневмоцефалия.

7. Разработан алгоритм проведения комбинированной анестезии ксеноном у детей: премедикация атропином в дозе 0,01 мг/кг, индукция в возрасте от 1 до 7 лет проводится ингаляционно севофлюраном, а от 7 до 18 лет - внутривенно пропофолом, поддержание анестезии обеспечивается ксенон-кислородной смесью $\text{Kc} : \text{O}_2 = 60 - 65\% : 30\%$ с фентанилом в дозе от 2,5 до 5,0 мкг/кг/час в условиях миоплегии релаксантами среднего или длительного действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анестезию Кс у детей проводится как специальными НДА разработанными для работы с данным анестетиком, так и штатным НДА способным работать по закрытому контуру с минимальным потоком. Специальные НДА разработанные для работы Кс как отечественного, так и зарубежного производства имеют конструктивную особенность. Они должны работать по закрытому контуру с минимальным потоком свежего газа, включая Кс. В данных НДА дополнительно к мониторингу газов (In/EtO_2 , EtCO_2 , InKc), анестетиков имеется дозатор потока Кс с определением долевой концентрации Кс и O_2 во вдыхаемой НДС. Специальные НДА для работы с Кс дорогие и не всегда доступные медицинскому учреждению, анестезия у детей можно проводить с использованием, штатного наркозного аппарата которым оснащены операционные. Данный НДА должен работать по закрытому контуру с минимальным потоком, дополнительно в «контур – вдоха» аппарата подключается ксеноновая приставка КНП – 01 (ООО «Акела-Н»-Россия). Данная приставка отечественного производства обеспечивает

надежное и безопасное проведение анестезии у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Подключение КНП – 01 к НДА представлено на рисунке 79.



Рис. 79. Подключение КНП – 01 к НДА: 1- «контур вдоха»; 2 – «контур выдоха». Подключение КНП – 01 к НДА более детально представлено на схеме (рисунок 80).

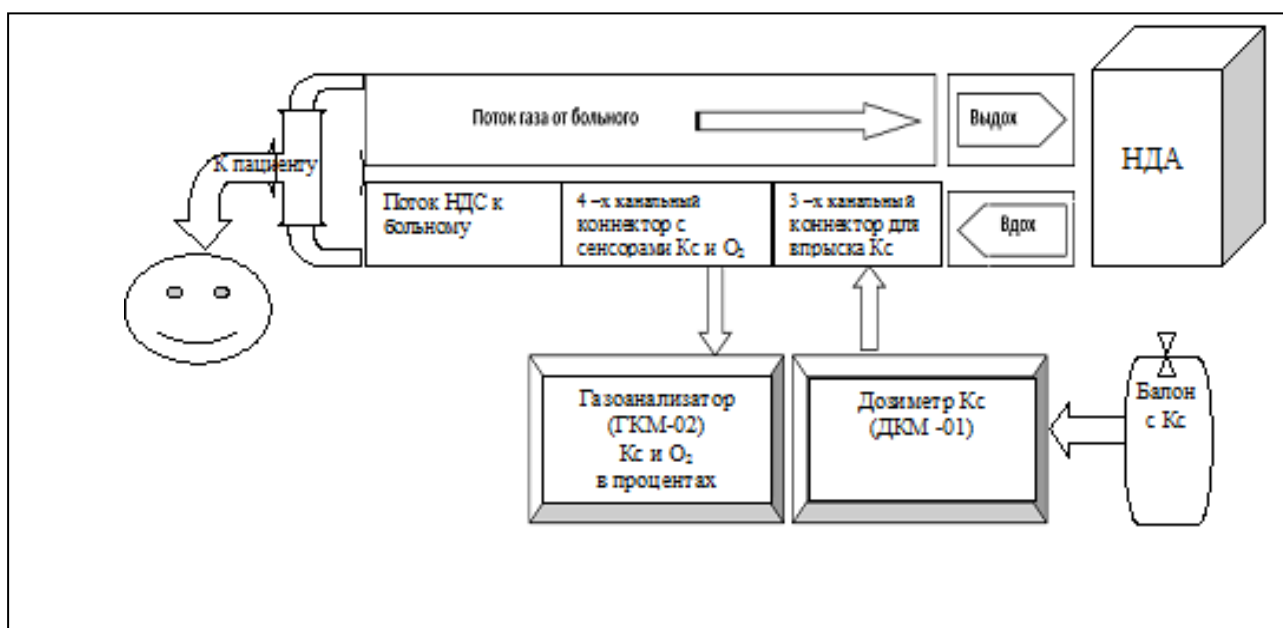


Рис. 80. Схема подключения КНП – 01 к НДА.

Как видно из рисунка 80, в патрубок «вдох» выходящий из НДА последовательно подключается 3-х канальный коннектор для впрыска Кс от дозиметра Кс (ДКМ– 01), а за ним 4-х канальный коннектор газоанализатора ГКМ - 02 с датчиками O_2 и Кс, и только затем подсоединяется шланг дыхательного «контура вдоха» идущего к больному. Шланг «контура выдоха»

идуший от больного напрямую соединяется с наркозным аппаратом. ДКМ-01 осуществляет регулируемый впрыск Кс в «контур вдоха» НДА, где с заданным потоком идет O_2 . Концентрация Кс и O_2 в НДС «контура вдоха» определяется сенсорами ГКМ - 02, которые стоят сразу за дозиметром. Долевая концентрация Кс и O_2 в НДС в процентах высвечивается на электронном табло ГКМ - 02. Выход концентрации Кс или O_2 в НДС за пределы установленные в газовом анализаторе, оповещает анестезиолога световой и звуковой сигнализацией.

2. Для исключения потерь из контура НДА исключаются все силиконовые и резиновые вставки (переходники и адаптеры), так как они увеличивают потери Кс, все изделия должны быть из полиэтилена. Газовый анализатор в работе должен возвращать отработанную смесь в контур, в противном случае потери газа из дыхательного контура могут достигать до 150 мл/мин, что так же потребует увеличение потока Кс и O_2 .

3. Мониторинг обеспечивающий контроль за течением анестезии и обеспечивающий её безопасность, включает: стандартный анестезиологический (АД, ЧД, ЧСС, In/EtO_2 , $EtCO_2$, $SatO_2$); специальный (концентрация Кс : O_2 измеряемая в процентах); БИС мониторинг. При освоении ксеноновой анестезии целесообразно контролировать уровень седации с помощью мониторинга БИС индекса. При оценке седативного компонента с помощью БИС, следует учитывать, что величина индекса может отставать от клинической картины из-за технической задержки аппарата при обработке сигнала. Задержка сигнала проявляется несоответствием величины БИС с клинической картиной глубины седации в период насыщения Кс и при пробуждении. После прекращения подачи Кс в контур, когда концентрация Кс достигает 10% и менее, ребенок просыпается, значения БИС при этом соответствуют 72 – 74 ЕД. При оценке глубины аналгезии во время проведения комбинированной анестезии Кс информативным является индекс перфузии (ИП), который вычисляется на современных мониторах путем анализа кривой пульсоксиметрии. Снижение ИП ниже 1,0 будет свидетельствовать о недостаточной аналгезии и наоборот, более 1,0 - отражает достаточную аналгезию. Еще одним критерием недостаточной аналгезии у детей

в возрасте от 12 до 18 лет будет тенденция к артериальной гипертензии, при этом тахикардии может не быть, что связано с симпатолитическим, или ваготоническим эффектом Кс. У детей от 1 года до 12 лет, в отличие от старших, в виду физиологической симпатикотонии, недостаточной аналгезии будет проявляться артериальной гипертензией, снижением ИП и тахикардией.

4. У детей в плановой хирургии моноанестезия Кс с помощью лицевой маски отличается длительным периодом денитрогенизации, индукции и насыщением (до 20 минут), а также большим расходом анестетика не только при насыщении, но и поддержании анестезии, что удорожает её и делает экономически необоснованной при хирургических вмешательствах у детей. Моноанестезия Кс не обеспечивает ребенка достаточной аналгезией при операциях и требует её усиления фентанилом, что усложняет её проведение, поскольку необходимо проводить вспомогательную, а порой и управляемую вентиляцию легких. Оптимальным видом анестезии у детей является комбинированная ЭТА, так как она в сравнении с ЛМА и МА обеспечивает наименьший расход Кс.

5. Премедикация является обязательным компонентом комбинированной анестезии Кс, она должна включать атропин в дозе 0,01 мг/кг, другие фармакологические компоненты зависят от аллергической настроенности ребенка и его эмоционального фона. Проведение анестезии без премедикации атропином вызывает у детей саливацию и бронхорею.

6. Индукция у детей имеет свои особенности и зависит от возраста ребенка. У детей от 1 года до 7 лет индукцию рекомендуется проводить ингаляционно Се, а старше 7 лет внутривенно пропофолом. Различия индукции обусловлены сложностью пункции вены у детей младшего возраста. Во избежание психической травмы ребенка, атравматичной и комфортной пункции вены, данную манипуляцию у детей от 1 года до 7 лет целесообразно выполнять в условиях хирургической стадии ₁₋₂ (анестезии Се).

7. Денитрогенизацию у детей во всех группах рекомендуется проводить 100% O₂ потоком 4 и до 8 л/мин в зависимости от возраста ребенка по полуоткрытому контуру, продолжительностью не менее 6 минут ($5,8 \pm 1,6$ мин). У детей от 1 года

до 7 лет она проводится после индукции Се, пункции вены, премедикации и интубации, Се на период её проведения отключается, дополнительного углубления седации не требуется. У детей от 7 до 18 лет, денитрогенизация проводится после внутривенной индукции пропофолом и интубации, в период её проведения через 4 – 5 мин от начала требуется повторное введения гипнотика в дозе 1 мг/кг, для поддержания глубины седации. Критерием завершения денитрогенизации, у детей во всех возрастах является концентрация кислорода на вдохе и выдохе $\text{InO}_2/\text{EtO}_2 = 98\% / 94\%$.

8. Учитывая недостаточные анальгетические свойства Кс при плановых операциях у детей, с целью усиления обезболивающего компонента анестезии рекомендуется использовать фентанил: вводная анестезия – 3 – 3,5 мкг/кг; поддерживающая анестезия – от 4,2 до 5,0 мкг/кг/час в условиях миоплегии релаксантами среднего или длительного действия,

9. Период насыщения Кс начинается сразу по окончании денитрогенизации, он проводится по закрытому контуру, в двух вариантах. Первый вариант - «быстрого насыщения» используется при работе с наркозной приставкой *КНП-01*, второй вариант – «медленного насыщения» на наркозных аппаратах, разработанных для работы с Кс. Метод «быстрого насыщения»: после денитрогенизации подачу O_2 приостанавливается, в дыхательный контур подается Кс со скоростью 150 - 900 мл/мин (в зависимости от возраста). При достижении концентрации Кс : $\text{O}_2 = 50\% : 50\%$ в НДС возобновляется подача O_2 с учетом его потребности: от 1 до 3 лет - 5 мл/кг/мин; от 3 до 12 лет - 4 мл/кг/мин; 12 лет и старше - 3 мл/кг/мин, а поток Кс уменьшается в 2 раза. При достижении концентрации Кс : $\text{O}_2 = 60 - 65\% : 30\%$, что соответствует 1,0-1,2 МАК, начинается оперативное вмешательство. Продолжительность периода по методу «быстрого насыщения» Кс составляет в среднем 6 минут ($6,3 \pm 1,0$ мин). При методе «медленного насыщения»: после денитрогенизации на НДА устанавливается концентрация газов Кс : $\text{O}_2 = 70\% : 30\%$, через 12 – 15 минут концентрация газов в НДС будет соответствовать заданной, что позволит начать оперативное вмешательство. Поток Кс в период насыщения составляет: от 1 до 3 лет - $0,16 \pm 0,23$ мл/кг/мин; от 3 до 7 лет - $0,11 \pm$

0,19 мл/кг/час; от 7 до 12 лет - $0,09 \pm 0,12$ мл/кг/мин; от 12 до 18 лет - $0,09 \pm 0,13$ мл/кг/мин.

10. Поддержание анестезии Кс проводится по закрытому контуру (closed system anesthesia). Газоток рассчитывается из потребностей ребенка в O_2 и Кс с поддержанием концентрации газа в контуре Кс : $O_2 = 60\% - 65\% : 30\%$. Для усиления анагетического компонента анестезии рекомендуется используется фентанил (от 1 года до 6 лет – 3 - 5 мкг/кг/час; от 7 до 18 лет – от 2,5 – 5 мкг/кг/час), миоплегия обеспечивается релаксантами среднего или длительного действия в возрастных дозировках. Значения БИС индекса в ходе поддержания анестезии не должны быть от 40 до 60 ЕД.

11. При длительности анестезии более 1,5 – 2 часов концентрация Кс независимо от возраста ребенка снижается менее 55%, что сопровождается повышением БИС индекса до 60 ЕД и выше. Причиной снижения концентрации Кс при неизменном его потоке, является феномен «накопления третьего газа» - азота. При возникновении данной ситуации, рекомендуется углубить седацию внутривенным введением пропофола или ингаляционно Се, провести денитрогенизацию, а затем насыщение Кс до целевой концентрации. Денитрогенизация и насыщение Кс проводятся, не прерывая оперативное вмешательство, под контролем глубины седации с помощью БИС индекса (40 - 55 ЕД). Аналгезию в период денитрогенизации и насыщения Кс поддерживают дробным или пролонгированным введением фентанила.

12. Инфузионную терапию при поддержании анестезии Кс проводят по стандартной схеме путем переливания кристаллоидов (физиологический раствор, раствор Рингера) из расчета жидкости в зависимости от возраста и массы ребенка:

$$\text{Объем жидкости (мл/час)} = 2,5 \times M (\text{кг}) + 10,0$$

Объем инфузионной терапии увеличивается:

- + 2 мл/кг/час – при малом хирургическом вмешательстве;
- + 4 мл/кг/час – при лапаротомии, торакотомии;
- + 6 мл/кг/час - при длительных и травматичных вмешательствах.

Показанием к проведению трансфузии препаратов крови (СЗП, эритромаcсы) вовремя анестезии Кс, как и при других видах анестезии является приказ МЗ РФ № 29362 "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" МЗ РФ от 12.08.2013 г. Хотя анестезия Кс характеризуется гемодинамической стабильностью в случае травматичных операций, кровопотери у детей могут формироваться показания к коррекции инфузионной терапии использованием у детей: 1 – 3 лет Волювена 6% в дозе до 12 мл/кг/час; у детей 3 - 10 лет НАЕС 6% до 15 мл/кг/час; у детей старше 10 лет - до 20 мл/кг/час.

13. Пробуждение больного начинается с ушивания кожи, концентрация Кс снижается до 50%, а по окончании операции подача анестетика прекращается, поток O_2 у детей от 1 до 7 лет увеличивался до 3 л/мин, а с 7 до 18 лет до 4-5 литров. При достижении концентрации Кс менее 10 % и менее, а O_2 72 – 74 %, дети открывают глаза и начинают глубоко дышать, реагировать на эндотрахеальную трубку, двигать конечностями. Не дожидаясь четкого выполнения ребенком команд, следует провести экстубацию. В данном случае пробуждение будет «комфортным», спокойным, без признаков ажитации. При более поздней экстубации (в ясном сознании) велика вероятность ларингоспазма. Послеоперационный период протекает спокойно, без ажитации и не требует дополнительного обезболивания в течение 4 – 5 часов после окончания операции.

14. Для исключения «диффузионной гипоксии», рекомендуется после экстубации дать ребенку подышать через носовые канюли или лицевую маску в течение 5 - 10 минут 100% O_2 .

15. Показаниями к проведению комбинированной анестезии Кс у детей в возрасте от 1 года до 18 лет будут являться: плановые, отсроченные и экстренные оперативные вмешательства длительностью более 1 часа, с оценкой по ASA 1 - 3 и 2 – 4 степенью операционно-анестезиологического риска (МНОАР); тяжелые дети с компрометированной гемодинамикой, кардиодепрессией; неврологическим дефицитом (вегетативном состоянии), синдромом полиорганной недостаточности; дети с угрозой злокачественной гипертермии; больные с полиморфной аллергией.

16. Противопоказанием к проведению ксеноновой анестезии будет являться: возраст детей до 1 года (исследование не проводилось); непродолжительные оперативные вмешательства до 1 часа; дети требующие применения в ходе анестезии гипероксических смесей ($FiO_2 > 0,3$); дети с внутричерепной гипертензией; пациенты с физическим статусом по ASA IV – V и степенью ОАР I и V; пациенты с воздушными кистами легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адсорбер (варианты): пат. 2153638 Рос. Федерация: F 25 В 37/00 / Н. Е. Буров, И. П. Колесова, Г. Н. Макеев, В. Н. Потапов, В. М. Филиппов; заявитель и патентообладатель ООО «АКЕЛА-Н»; Буров Н. Е.; Колесова И. П.; Макеев Г. Н.; Потапов В. Н.; Филиппов В. М. – № 99115248/06; заявл. 09.07.1999; опубл. 27.07.2000.
2. Адсорбер (варианты): пат. 2200283 Рос. Федерация: F 25 В 37/00, В 01 D 53/00 / Н. Е. Буров, И. П. Колесова, А. В. Коробов, В. Н. Потапов, В. М. Филиппов; заявитель и патентообладатель ООО «АКЕЛА-Н». – № 2001132052/06; заявл. 28.11.2001; опубл. 10.03.2003.
3. Антонов, А. А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты) / А. А. Антонов. – М.: [Аркомис-ПрофиТТ], 2004. – 99 с.
4. Арутюнов, Г. П. Анемия у больных с ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 4(5). – С. 224-227.
5. Белов, А. В. Ксеноновая анестезия. Достижения и перспективы / А. В. Белов // Ксенон и инертные газы в медицине: тез. докл. III Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, 24 апреля 2008 г.). – М., 2008. – С. 17-22.
6. Белов, А. В. Сравнительный анализ гемодинамики и транспорта кислорода при анестезии ксеноном и закистью азота в эндоскопической геникологии / А. В. Белов, С. В. Сокологорский, Е. В. Шифман // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 25-29.
7. Блэк, Э. Детская анестезиология / Э. Блэк, А. Макьюан; пер. с англ. – М.: Практика, 2007. – 223 с.
8. Буачидзе, Л. Н. Наркоз ксеноном у человека / Л. Н. Буачидзе, В. П. Смольников // Вестник АМН СССР. – 1962. – № 8. – С. 22-25.
9. Бубеев, Ю. А. Ксенон-кислородная ингаляция для коррекции негативных последствий стресса / Ю. А. Бубеев // Ксенон и инертные газы в медицине: тез. докл. III Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, 24 апреля 2008 г.). – М., 2008. – С. 4-10.

10. Буров, Н. Е. Ксенон в анестезиологии: Клинико-эксперим. исслед. / Н. Е. Буров, В. Н. Потапов, Г. Н. Макеев. – М.: Пульс, 2000. – 391 с.
11. Буров, Н. Е. Представление о механизме анестезиологических и лечебных свойств ксенона / Н. Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 58-62.
12. Влияние ксенона на репродуктивную функцию / Н. Е. Буров, Е. В. Арзамасцев, Л. Ю. Корниенко, Л. А. Кудимова // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 4. – С. 71-72.
13. Вяткин, А. А. Ксенон в анестезиологии: достоинства и недостатки, реальность и перспективы / А. А. Вяткин, В. М. Мизиков // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 5. – С. 103-107.
14. Гемодинамика и функция миокарда при ксеноновой анестезии / Н. Е. Буров, Г. Иванов, Д. А. Остапченко, Л. Ю. Корниенко, М. В. Шулунов. // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 5. – С. 57-59.
15. Генов, П. Г. Ксенон для послеоперационного обезболивания. А почему бы и нет? / П. Г. Генов, О. В. Смирнова, В. Х. Тимербаев // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 3. – С. 74-77.
16. Дарбинян, Т. М. Полностью закрытый контур ИВЛ при общей анестезии у детей / Т. М. Дарбинян, А. М. Дядюрко // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – № 5. – С. 3-8.
17. Динамика биоэлектрической активности мозга при проведении анестезии ксеноном у нейрохирургических больных / А. В. Рылова, О. Б. Сазонова, А. Ю. Лубнин, Е. Л. Машеров // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 2. – С. 31-33.
18. Динамика иммуноглобулинов и цитокинов у хирургических больных под влиянием операции и анестезии ксеноном и закисью азота / И. З. Китиашвили, Н. Е. Буров, И. С. Фрейлин, Е. В. Хрыкова // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 4. – С. 47-51.

19. Динамика клеточного иммунитета и цитокинов под влиянием анестезии ксеноном и закисью азота / И. З. Китиашвили, Н. Е. Буров, И. С. Фрейлин, Е. В. Хрыкова // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 2. – С. 4-9.
20. Динамика мозгового кровотока у больных ишемической болезнью сердца во время комбинированной ксеноновой анестезии при операциях реваскулярного миокарда / В. А. Кожевников и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 5. – С. 25-28.
21. Довгуша, В. В. Биофизические механизмы физического, биологического действия ксенона (инертных газов) / В. В. Довгуша // Сборник докладов рабочего собрания (г. Москва, НИИКИЭТ, 19 ноября 2009 г.) – М.: НИКИЭТ, 2009. – С. 1-11.
22. Довгуша, В. В. Возможный и молекулярный механизм наркотического действия инертных газов / В. В. Довгуша, М. В. Фок, Г. А. Зарницкая // Биофизика. – 2005. – Т. 50, Вып. 5. – С. 903-908.
23. Довгуша, В. В. Индифферентные газы, рецепция и наркоз / В. В. Довгуша, А. Ю. Следков. – СПб.: ООО «Пресс-Сервис», 2006. – 101с. 32.
24. Закрытый дыхательный контур при общей анестезии с ИВЛ / Т. М. Дарбинян, К. Т. Датешидзе и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1979. – № 2. – С. 7-11.
25. Ингаляционная анестезия с минимальным и низким газотоком у детей. Обзор литературы / В. А. Сидоров, П. В. Короткова, В. А. Михельсон, Л. Е. Цыпин, В. А. Гребенников // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №4 – с. 42-46.
26. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: учебное пособие для слушателей постдипломного образования / Авт. коллектив: В. Д. Малышев, И. М. Андрюхин, В. А. Бочаров и др.; Под ред. В. Д. Малышева – М.: Медицина. – 2000. – 463 с.
27. Китиашвили, И. З. Сравнительная оценка гемодинамических, гормональных и метаболических показателей в условиях анестезии ксеноном и закисью азота / И. З. Китиашвили, Н. Е. Буров // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 1. – С. 57-60.

28. Клинические стадии и субъективные ощущения при ксеноновой анестезии / Н. Е. Буров, Д. А. Джабаров, Д. А. Остапченко, Л. Ю. Корниенко, М. В. Шулунов // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 4. – с. 7-11.
29. Козлов, И. А. Изофлуран / И. А. Козлов // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 3. – С. 23-29.
30. Козлов, И. А. Ксеноновая анестезия у больных высокого риска / И. А. Козлов, С. В. Воронин, О. В. Степанова // Ксенон и ксенонсберегающие технологии в медицине: сб. науч. работ / ФГУП НИКИЭТ, ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР». – М., 2006. – С. 69-73.
31. Коррекция хирургического стресса при различных вариантах общей анестезии / И. З. Китиашвили, Е. В. Хрыкова, С. А. Мухамеджанова, Н. Г. Дьяконова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 23-28.
32. Крепс, Е. М. К истории развития подводной физиологии в нашей стране / Е. М. Крепс // Физиология человека. – 1975. – № 6. – с. 23-26.
33. Ксенон и технологические проблемы низкпоточной анестезии / Н. Е. Буров, И. В. Молчанов, В. Н. Потапов, Л. Л. Николаев, А. Б. Ращупкин // Здравоохранение и медицинская техника. – 2004. – № 1. – С. 22-24.
34. Ксеноновая анестезия в абдоминальной хирургии / М. И. Руденко, В. Г. Пасько, В. Н. Андрюшкин и др. // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 10. – С. 14-15.
35. Ксеноновая анестезия при абдоминальных операциях / М. И. Руденко, В. Г. Пасько, В. Н. Андрюшкин, Б. М. Таубаев // Ксенон и ксенонсберегающие технологии в медицине: сб. науч. работ / ФГУП НИКИЭТ, ЗАО «АТОМ-МЕД ЦЕНТР». – М., 2006. – С. 67-68.
36. Лазарев, Н. В. Биологическое действие газов под давлением / Н. В. Лазарев. – Ленинград: Изд-во Военно-медицинской академии, 1941. – 219 с.
37. Лазарев, Н. В. О наркотическом действии ксенона / Н. В. Лазарев, Е. И. Люблина, Р. Я. Мадорская // Физиологический журнал СССР. – 1947. – № 34. – С. 131-134.

38. Лазарев, Н. В. Общее учение о наркотиках и наркозе: 5 публ. лекций / Н. В. Лазарев. – Ленинград: Военно-медицинская академия, 1958. – 123 с.
39. Лихванцев, В. В. Современная ингаляционная анестезия / В. В. Лихванцев, В. В. Печерица. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 200 с.
40. Малиновский, Н. Н. Проблема острой боли в послеоперационном периоде / Н. Н. Малиновский, Р. Н. Лебедева, В. В. Никода // Хирургия. – 1996. – № 5. – С. 30-35.
41. Метод коррекции острых и хронических стрессовых расстройств, основанный на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки «КсеМед»: медицинская технология / № ФС 2010/227 от 17.06.2010. – 24 с.
42. Методика низкпоточной ксеноновой анестезии / Н. Е. Буров, И. В. Молчанов, Л. Л. Николаев, А. Б. Рашупкин // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 31-34.
43. Методы общей анестезии с самостоятельным дыханием пациентов в онкохирургии / Н. А. Осипова, В. Э. Хороненко, В. В. Петрова и др. // VI Российская онкологическая конференция: материалы конф. (г. Москва, 26-28 ноября 2002 г.). – Москва, 2002. – Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/96.php>.
44. Мокеев, А. Г. Компьютерный анализ эхокардиограмм в оценке регионарной функции левого желудочка А. Г. Мокеев // Новые технологии в клинической медицине: сборник тезисов, посвященный 60-летию клиники. – Самара: Самарский гос. мед. ун-т, 1996. – С. 95-96.
45. Мониторинг BIS и ИНЭЭГ при анестезии ксеноном / В. В. Лихванцев, В. В. Субботин, О. В. Петров и др. // Альманах анестезиологии и реаниматологии, материалы 2-ой сессии. – 2001. – № 1. – С. 29.
46. Морган Дж. Э. (мл.) Клиническая анестезиология / Д. Э. Морган, М. С. Михаил; Пер. с англ. под ред. Бунатяна А. А., Цейтлина А. М. – 2-е изд., испр. – Москва: Бином; Санкт-Петербург: Нев. диалект, 2001. – 396 с.
47. Наркоз ксеноном. Методические рекомендации / Н. Е. Буров, В. Н. Потапов, И. В. Молчанов, Л. Л. Николаев, А. В. Коробов. – М.: РМАПО, 2003. – 20 с.

48. Наш первый опыт применения ксенона в анестезиологической практике / А. В. Годин, В. А. Титов, В. И. Стамов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 5. – С. 56-59.
49. Некоторые этические и клинко-финансовые аспекты современной анестезиологии / В. В. Лихванцев, В. В. Субботин, А. В. Ситников и др. // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 1. – С.12-16.
50. Непрерывная минимально-поточная анестезия ксеноном во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения / Е. В. Шишнев, Ю. К. Подоксенов, А. С. Горохов, В. М. Шипули // Ксенон и инертные газы в отечественной медицине: тез. докл. II Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 22 апреля 2010 г.). – М., 2010. – С. 282.
51. Николаев, Л. Л. Систолическая функция сердца при комбинированной ксеноновой анестезии / Л. Л. Николаев, Н. Е. Буров, А. А. Антонов // Ксенон и инертные газы в отечественной медицине: тез. докл. II Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 22 апреля 2010 г.). – М., 2010. – С. 163.
52. Оксидантная и антиоксидантная система при анестезии ксеноном и закисью азота / Н. Е. Буров, Д. А. Джабаров, О. Колесова, М. В. Шулунов // Тезисы X Всероссийского пленума правления федерации анестезиологов-реаниматологов. – Нижний Новгород, 1995. – С. 47-48.
53. Опыт применения ксеноновой анестезии в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н. Н. Бурденко / М. И. Руденко, В. Г. Пасько, Б. М. Таубаев, В. В. Стец // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 3. – С. 58-64.
54. Остапченко, Д. А. Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики при наркозе закисью азота и ксеноном в условиях закрытого контура: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Остапченко Дмитрий Анатольевич. – М., 1993. – 21 с.

55. Применение ксенона в медицине / Н. И. Суслов, В. Н. Потапов, М. Н. Шписман и др. – Томск: Изд-во Томского университета, 2009. – 300 с.
56. Применение ксенона в отечественной медицине / Н. Е. Буров, И. В. Молчанов, Л. Л. Николаев и др. // Ксенон и инертные газы в отечественной медицине: тез. докл. II Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, ФГУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ», 22 апреля 2010 г.). – М., 2010. – С. 55-74.
57. Применение ингаляционных анестетиков севофлурана и изофлурана у детей / И.Ф. Острейков, Б. Д. Бабаев, М.В. Шишков, Ж. И. Петрова, К.Р. Толасов // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 1. – С. 11-14.
58. Ращупкин, А. Б. Изменения центральной гемодинамики при анестезии ксеноном и закисью азота у больных с компрометированной сердечно-сосудистой системой / А. Б. Ращупкин, Н. Е. Буров // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 4. – С. 47-52.
59. Ращупкин, А. Б. Низкопоточная ксеноновая анестезия у хирургических больных с гипертонической болезнью / А. Б. Ращупкин, Н. Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 4-7.
60. Руденко, М. И. Первый опыт и технические проблемы использования ксенона в анестезиологии / М. И. Руденко, В. Н. Потапов, Б. М. Таубаев // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326. – № 3. – С. 23-28.
61. Рылова, А. В. Влияние анестезии ксеноном на кислородный статус и метаболизм головного мозга у нейрохирургических больных / А. В. Рылова, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 4. – С. 17-21.
62. Рылова, А. В. Динамика внутричерепного давления во время ксеноновой анестезии у нейрохирургических больных без внутричерепной гипертензии / А. В. Рылова, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 4. – С. 13-17.
63. Сальников, П. С. Оценка адекватности ксеноновой анестезии по данным биспектрального индекса электроэнцефалограммы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Сальников Павел Станиславович. – М., 2003. – 23 с.

64. Сальников, П. С. Сравнительная оценка «церебральной оксиметрии» при анестезии ксеноном и другими анестетками / П. С. Сальников, Н. Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 3. – С. 35-37.
65. Сидоров, В. А. Ингаляционная анестезия в педиатрии / В. А. Сидоров, Л. Е. Цыпин, В. А. Гребенников. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 181 с.
66. Спенс, А. Ведущие подходы к анестезии на низком потоке / А. Спенс // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (освежающий курс лекций). – Архангельск, 1998. – С. 62-69.
67. Способ проведения анестезии по масочному типу: пат. 2102088 Рос. Федерация: А 61 М 21/00, А 61 К 31/00, А 61 М 16/01 / Н. Е. Буров, Г. Н. Макеев; заявитель и патентообладатель РМАПО. – № 96117961/14; заявл. 05.09.1996; опубл. 20.01.1998.
68. Способ проведения анестезии по эндотрахеальному типу: пат. 2102068 Рос. Федерация: А 61 К 031/00, А 61 М 016/01, А 61 М 021/00 / Н. Е. Буров, Г. Н. Макеев; заявитель и патентообладатель РМАПО. – № 96119400/14; заявл. 27.09.1996; опубл. 20.01.1998.
69. Способ проведения ксеноновой анестезии при оперативных вмешательствах у онкологических больных: пат. 2392011 Рос. Федерация: А 61 М 16/01, А 61 М 16/10, А 61 К 31/12, А 61 Р 23/00 / Чойнзонов Е. Л., Стреж В. А., Авдеев С. В., с соавт.; заявитель и патентообладатель ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. – № 2008126784/14; заявл. 01.07.2008; опубл. 20.06.2010.
70. Степанова, О. В. Ксеноновая анестезия при операциях с искусственным кровообращением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.41: 14.00.37 / Степанова Ольга Викторовна. – М., 2008. – 24 с.
71. Технические, экономические и медицинские основы рециклинга медицинского ксенона / Н. Е. Буров, Л. Л. Николаев, В. Н. Потапов, С. М. Козлов, А. В. Коробов, С. В. Потапов // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 32-39.

72. Тинтиналли, Дж. Э. Неотложная медицинская помощь / Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза ; пер. с англ. В. И. Кандрора, М. В. Неверовой, А. В. Сучкова и др. – М.: Медицина, 2001. – 1000 с. 29.
73. Успешный опыт ксеноновой анестезии у пациента с дилатационной кардиомиопатией и интрамедуллярной опухолью спинного мозга / А. В. Рылова, А. В. Соленкова, А. Ю. Лубнин, Е. М. Салова // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 6. – С. 54-57.
74. Фармакокинетика фентанила при общей анестезии севофлураном у детей / Л. Е. Цыпин, В. В. Лазарев, И. А. Брызжева и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 1. – С. 13-15.
75. Фастовский, В. Г. Инертные газы / В. Г. Фастовский, А. Е. Ровинский, Ю. В. Петровский. – 2-е изд. – М.: Атомиздат, 1972. – 352 с.
76. Химическая энциклопедия. В 5 т. Т. 2 Даффа – Меди / Редкол.: Кнунянц И. Л. (гл. ред.) и др. – М.: Сов. энцикл., 1990. – 671 с.
77. Шулунов, М. В. Влияние комбинированной анестезии закисью азота и ксеноном на гормональные показатели / М. В. Шулунов, Н. Е. Буров // Тезисы X Всероссийского пленума правления федерации анестезиологов-реаниматологов. – Нижний Новгород, 1995. – С. 96-85.
78. Шулунов, М. В. Оценка адекватности ксеноновой анестезии по данным гормональных, гемодинамических и биохимических показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37 / Шулунов Михаил Владимирович – М., 1995. – 24 с.
79. Шурыгин, В. В. Применение ингаляции ксенон-кислородной смеси в комплексной терапии тревожно депрессивных расстройств / В. В. Шурыгин, О. Т. Кутушев // Ксенон и инертные газы в медицине: тез. докл. III Конф. анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ (г. Москва, 24 апреля 2008 г.). – М., 2008. – С. 171-177.
80. Электроэнцефалограмма, информационная насыщенность электроэнцефалограммы и биспектральный индекс при анестезии ксеноном во время лапараскопических операций / В. В. Лихванцев, А. Г. Воловик, О. В.

Петров, А. В. Ситников, В. В. Субботин // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 3. – С. 36-38.

Список иностранной литературы.

81. A Minimal-flow system for xenon anesthesia / H.-H. Luttropp, G. Rydgren et al. // *Anesthesiology*. – 1991. – № 75 (5). – P. 896-902.

82. A noninvasive estimation of mixed venous oxygen saturation using near-infrared spectroscopy by cerebral oximetry in pediatric cardiac surgery patients / T. Tortoriello, S. Stayer, A. Mott et al. // *Paediatr Anaesth*. – 2005. – № 15 (6). – P. 495-503.

83. A practical rule for optimal flows for xenon anaesthesia in a semi-closed anaesthesia circuit / A. B. Roehl, A. Goetzenich, R. Rossaint et al. // *Eur. J. Anaesth*. – 2010. – № 27 (7). – P. 660-665.

84. A xenon depth of anesthesia monitor: 3AP2-9 / B. Garrigues, J Hernandez, M.L. Garcia et al. // *Eur. J. Anaesth*. – 2011. – № 28 (Supplement 48). – P. 31–32.

85. Abraini, J. H. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon / J. H. Abraini, H. N. David, M. Lemaire // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. – 2005. – № 1053 (1). – P. 289-300.

86. 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. – № 114 (5). – P. 1076-1085.

87. Accumulation of methane, acetone and nitrogen in the inspired gas during closed-circuit anesthesia / S. Morita, W. Latta, K. Hambro, M. Snider // *Anesth Analg*. – 1985. – № 64 (3). – P. 343-347.

88. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials / S. Moritz, P. Kasprzak, M. Arlt et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – № 107 (4). – P. 563-569.

89. aepEX monitor for the measurement of hypnotic depth in patients undergoing balanced xenon anaesthesia / C. Stoppe, D. Peters, A. V. Fahlenkamp et al. // *Br. J. Anaesth*. – 2012. – № 108 (1). – P. 80-88.

90. Anaesthetic Machines for Use with Humans: ISO 5358. – 2-nd edn. – Geneva: International Organisation for Standardization, 1992. – 15 p.
91. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide / M. Yagi, T. Mashimo, T. Kawaguchi, I. Yoshiya // Br. J. Anaesth. – 1995. – № 74 (6). – P. 670-673.
92. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention / P. C. Lee, A. S. Kini, C. Ahsan et al. // J Am Coll Cardiol. – 2004. – № 44 (3). – P. 541-546.
93. Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG / R. Stüttgen, A. Schultz, T. Kneif et al. // Biomed. Tech. (Berl.). – 2010. – № 55 (2). – P. 77-82.
94. Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk. / J.-H. Baumert, M. Hein, K. E. Hecker et al. // Br. J. Anaesth. – 2007. – № 98 (6). – P. 722-727.
95. Banks, P. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia / P. Banks, N.P. Franks, R. Dickinson // Anesthesiology. – 2010. – № 112 (3). – P. 614-622.
96. Barde, Y. New neurotrophic factors / Y. Barde, D. Edgar, H. Thoenen // Ann. Rev. Physiol. – 1983. – № 45. – P. 601-612.
97. Barton, F. Totally closed circuit nitrous oxide/oxygen anaesthesia / F. Barton, J.F. Nunn // Br. J. Anaesth. – 1975. – № 47 (3). – P.350-357.
98. Baum, J. Die Narkose mit niedrigem Frisch gasfluß: Darstellung des Verfahrens in Frage und Antwort / J. Baum – Melsungen: Bibliomed, Med. Verl. Ges, 1993.
99. Baur C.P., Klingler W., Jurcat – Rott K, et al. // Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. Br. J. Anaesth. – 2000. – № 85 (5). – P.712-716.
100. Behnke, A. R. Respiratory resistance, oil-water solubility and mental effects of argon, compared with helium and nitrogen / A. R. Behnke, O. D. Yarbrough // Amer J Physiol. – 1939. – № 126 (2). – P. 409-415.

101. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery / E. H. Austin, H. L. Edmonds Jr., S. M. Auden, et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – № 114 (5). – P. 707-717.
102. Benefits and indications of xenon anaesthesia / O. Delhay, E. Robin, J.-E. Bazin et al. // Ann. Fr. Anaesth. Reanim. – 2010 – № 29 (9). – P. 635-641.
103. Bertaccini, E. J. The common chemical motifs within anesthetic binding sites./ E. J. Bertaccini, J. R. Trudell, N. P. Franks // Anesth Analg. – 2007. – № 104 (2). – P. 318-324.
104. 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. – № 85(3). – P. 359-363.
105. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients / A. V. Fahlenkamp, F. Krebber, S. Rex et al. // Eur. J. Anaesth. – 2010. – № 27 (10). – P. 906-911.
106. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial / P. S. Myles, K. Leslie et al. // Lancet. – 2004. – № 363 (9423). – P. 1757-1763.
107. Brody, S. Bioenergetics and Growth / S. Brody. – New York: Reinhold, 1945.
108. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia / T. Goto, P. Hanne, Y. Ishiguro et al. // Anaesthesia. – 2004. – № 59 (12). – P. 1178-1183.
109. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery / J. P. Slater, T. Guarino, J. Stack et al. // Ann Thorac Surg. – 2009. – № 87 (1). – P. 36-45.
110. Characterization of near infrared absorption spectra cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation / S. Wray, M. Cope, D. T. Delpy et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 1988. – № 933 (1). – P.184 -192.
111. Chronic exposure of gestation rat to sevoflurane impairs offspring brain development / Y. Wang, Y. Cheng, G. Liu et al. // Neurol. Sci. – 2012. – № 33 (3). – P. 535-544.

112. Closed-circuit anesthesia preserves skin blood flow during surgery / Y. C. Ke, S. T. Ho, H. D. Yi et al. // *Acta Anaesthesiol Taiwan*. – 2006. – № 44 (1). – P. 25-30.
113. Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane / N. A. Horn, K. E. Hecker, B. Bongers et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2001. – № 45 (5). – P. 634-638.
114. Coburn, M. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury / M. Coburn, M. Maze, N. P. Franks // *Crit. Care Med*. – 2008. – № 36 (2). – P. 588-595.
115. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain / S. Petersen-Felix, M. Luginbühl, T. W. Schindler et al. // *Br. J. Anaesth*. – 1998. – № 81 (5). – P. 742-747.
116. Competitive inhibition at the glycine site of the n-methyl-d-aspartate receptor by the Anesthetics xenon and Isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology / R. Diskinson, B. K. Peterson, P. Banks et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – № 107 (5). – P. 756-767.
117. Continuous arterial P(O₂) and PCO₂ measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia / E. Calzia, W. Stahl, T. Handschuh et al. // *Anesthesiology*. – 1999. – № 90 (3). – P. 829-834.
118. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon / S. L. DeSousa, R. Dickinson, W. R. Lieb, N. P. Franks // *Anesthesiology*. – 2000. – № 92 (4). – P. 1055-1066.
119. Correlation of bispectral index (BIS) with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children / W. Denman, D. Rosow, K. Ezbicki et al. // *Anesth Analg*. – 1998. – № 86 (2S). – P. 396S.
120. 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 (2942). – P. 580-582.
121. Current developments in xenon research. Importance for anaesthesia and intensive care medicine / A. Brucken, M. Coburn, S. Rex et al. // *Anaesthesist*. – 2010. – № 59 (10). – P. 883-895.

122. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients / F. Karege, G. Perrez, G. Bondolfi et al. // *Psychiatry Res.* – 2002. – № 109 (2). – P. 143-148.
123. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. / J. Höcker, B. Raitschew, P. Meybohm et al. // *Anaesthesia.* – 2010. – № 65 (6). – P. 595-600.
124. DiMaggio, C. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort / C. DiMaggio, L. S. Sun, G. Li // *Anesth Analg.* – 2011. – № 113 (5). – P. 1143-1151.
125. Donato, R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles / Donato R. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2001. – № 33 (7). – P. 637-668.
126. Early cognitive function, recovery and well-being after sevoflurane and xenon anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial / J. Gremer, C. Stoppe, A. V. Fahlenkamp et al. // *Med. Gas Res.* – 2011. – № 1. – P. 9.
127. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits / V. Jevtovic-Todorovic, R. E. Hartman, Y. Izumi et al. // *J Neurosci.* – 2003. – № 23 (3). – P. 876-882.
128. Editor's choice: Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies / S. Dahmani, I. Stany, C. Brasher et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 104 (2). – P. 216-223.
129. Effect of xenon on central nervous system electrical activity during sevoflurane anaesthesia in cats: comparison with nitrous oxide / J. Utsumi, T. Adachi, J. Kurata et al. // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – № 80 (5). – P. 628-633.
130. Effect of xenon on diaphragmatic contractility in dogs / T. Hoshi, Y. Fujii, S. Takahashi, H. Toyooka // *Can J Anaesth.* – 2000. – № 47 (8). – P. 819-822.
131. Effect of xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anesthesia in pigs / M. Schmidt, T. Marx, S. Armbruster et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2005. – № 49 (4). – P. 494-501.

132. Effects of xenon anaesthesia on cerebral blood flow in humans: a positron emission tomography study / R. M. Laitio, K. K. Kaisti, J. W. Langsjo et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – № 106 (6). – P. 1128-1133.
133. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury / S. Wilhelm, D. Ma, M. Maze, N. P. Franks // *Anesthesiology*. – 2002. – № 96 (6). – P. 1485-1491.
134. Eger, E. I. Minimal alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency / E. I. Eger, L. J. Saidman, B. Brandstater // *Anesthesiology*. – 1965. – № 26 (6). – P. 756-763.
135. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial / M. Coburn, J.-H. Baumert, D. Roertgen et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – № 98 (6). – P. 756-762.
136. Evaluation of bispectral index and auditory evoked potentials for hypnotic depth monitoring during balanced xenon anaesthesia compared with sevoflurane / A. V. Fahlenkamp, D. Peters, I. A. Biener¹ et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 105 (3). – P. 334-341.
137. Experience with xenon nitrous oxide in combination with desflurane during orthopedic procedures / S. Hargasser, F. Hakel, V. Ortner et al. // *Abstracts of 10th European Congress on Anesthesiology*. – Frankfurt, 1998 – S390.
138. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery / J. Dingley, R. King, L. Hughes et al. // *Anaesthesia*. – 2001. – № 56 (9). – P. 829-835.
139. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: a randomized controlled pilot study / C. Stoppe, A. V. Fahlenkamp, S. Rex et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – № 111 (3). – P. 406-416.
140. Foldes, F. F. The administration of nitrous oxide-oxygen anesthesia in closed system / F. F. Foldes, A. J. Ceravollo, S. L. Carpenter // *Ann. Surg.* – 1952. – № 136 (6). – P. 978-981.
141. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide / F. Boomsma, J. Rupprecht, A. J. Man in 't Veld, F. H. de Jong, M. Dzoljic, B. Lachmann // *Anaesthesia*. – 1990. – № 45 (4). – P. 273-278.

142. Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs / J.-H. Baumert, K. E. Hecker, M. Hein et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – № 94 (6). – P. 727-732.
143. Hirota, K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon / K. Hirota // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2006. – № 20 (1). – p. 69-79.
144. Hoffman, G. M. Neurologic monitoring on cardiopulmonary bypass: what are we obligated to do? / G. M. Hoffman // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – № 81 (6). – P. S2373-S2380.
145. How does xenon produce anaesthesia? / N. P. Franks, R. Dickinson, S. L. de Sousa et al. // *Nature.* – 1998. – № 396 (6709). – P. 324.
146. Illum, L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? / L. Illum // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2004. – № 56 (1). – P. 3-17.
147. Immediate S-100B and neuron-specific enolase plasma measurements or rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients / T. Mussack, P. Biberthaler, K.G. Kanz et al. // *Shock.* – 2002. – № 18 (5). – P. 395-400.
148. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia / M. Coburn, O. Kunitz, C. C. Apfel et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – № 100 (6). – P. 787-791.
149. Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. / J.-H. Baumert, M. Reyle-Hahn, K. Hecker et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – № 88 (4). – P. 540-545.
150. Intranasal application of xenon: describing the pharmacokinetics in experimental animals and the increased pain tolerance within a placebo-controlled experimental human study / G. Froeba, M. Georgieff, E. Linder et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – № 104 (3). – P. 351-358.
151. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice / G. Liang, C. Ward, J. Peng et al. // *Anesthesiology.* – 2010. – № 112 (6). – P. 1325-1334.

152. Isoflurane increases stem cell proliferation in adult but not in rat neonatal hippocampi / G. Stratmann, P. Bickler, B. Ku et al. // Soc Neurosci Abst. – 2005. – P. 826-829.
153. Istaphanous, G. K. General anesthetics and the developing brain / G. K. Istaphanous, A. W. Loepke // Curr Opin Anaesthesiol. – 2009. – № 22 (3). – P. 368-373.
154. 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 // Br. J. Pharmacol. – 2000. – № 130 (7). – P. 1692-1698.
155. Jobsis-Vander Vliet, F. F. Non-invasive, near infrared monitoring of cellular oxygen sufficiency in vivo / F. F. Jobsis-Vander Vliet // Adv. Exp. Med. Biol. – 1985. – № 191. – P. 833-841.
156. Jordan, B. D. Xenon as an anesthetic agent / B. D. Jordan, E. L. Wright // AANA J. – 2010. – № 78 (5). – P. 378-392.
157. Kendell, J. Costing anaesthetic practice / J. Kendell, J. A. W. Wildsmith, I. G. Gray // Anaesthesia. – 2000. – № 55 (4). – P. 1106-1113.
158. Kleiber, M. Body size and metabolic rate / M. Kleiber // Physiol. Rev. – 1947. – № 27 (4). – P. 511-541.
159. 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. – № 48 (12). – P. 1045-1049.
160. Mangano, D. T. Perioperative stroke, encephalopathy and CNS dysfunction / D. T. Mangano, C. T. Mora Mangano // J Intensive Care Med. – 1997. – № 12 (3). – P. 148-160.
161. Measurements of ventilatory parameters during closed circuit anaesthesia-comparisons with semiclosed circuit, high-flow anaesthesia / S. Morita, H. Saito, T. Hayashi, T. Goto, Y. Niimi // Masui. – 1995. – № 44. – P. 210-215.
162. Melzack, R. Pain mechanisms: a new theory / R. Melzack, P. D. Wall // Science. – 1965. – № 150 (3699). – P. 971-979.

163. Meyer, K. Beitrage zur theorie der narcose / K. Meyer // Biochem. – 1935. – Z 277. – P. 1-2.
164. Meyer, K. H. Contributions to the theory of narcosis / K. H. Meyer // Trans. Faraday Soc. – 1937. – № 33. – P. 1062-1064.
165. Microbubble production in an in vitro cardiopulmonary bypass circuit ventilated with Xenon / T. Goto, K. Suwa, S. Uezono et al. // Br. J. Anaesth. – 1998. – № 80 (2). – P. 255-256.
166. Minimum alveolar concentracion (MAC) of xenon in intubated swine / K. E. Hecker, N. Horn, J.-H. Baumert et al. // Br. J. Anaesth. – 2004. – № 92 (3). – P. 421-424.
167. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans / Y. Nakata, T. Goto, Y. Ishiguro et al. // Anesthesiology. – 2001. – № 94. (4) – P. 611-614.
168. Minimum alveolar concentration-awake of xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane / T. Goto, Y. Nakata, Y. Ishiguro et al. // Anesthesiology. – 2000. – № 93 (5). – P. 1188-1193.
169. Mizuno, K. Air contamination of a closed anesthesia circuit / K. Mizuno, R. Sumiyoshi // Acta Anaesthesiol Scand. – 1998. – № 42 (1). – P. 128-130.
170. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study / J. M. Murkin, S. J. Adams, R. J. Novick et al. // Anesth Analg. – 2007. – № 104 (1). – P. 51-58.
171. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study / A. Casati, G. Fanelli, P. Pietropaoli et al. // Eur. J. Anaesth. – 2007. – № 24 (1). – P. 59-65.
172. Moore, B. W. A soluble protein characteristic of the nervous system / B. W. Moore // Biochem Biophys Res Commun. – 1965. – № 19 (6). – P. 739-744.
173. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery / R. Rossaint, M. Reyle-Hahn, J. SchulteAmEsch et al. // Anesthesiology. – 2003. – № 98 (1). – P. 6-13.

174. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery / F. Wappler, R. Rossaint, J.-H. Baumert et al. // *Anesthesiology*. – 2007. – № 106 (3). – P. 463-471.
175. Myocardial blood flow during general anaesthesia with xenon in humans: a positron emission tomography study / W. Schaefer, P. T. Meyer, R. Rossaint et al. // *Anesthesiology*. – 2011. – № 114 (6). – P. 1373-1379.
176. Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. 1. Spectra of cytochrome c oxidase / F. F. Jobsis-Vander Vliet, C. A. Piantadosi, A. L. Sylvia, S. K. Lucas, H. H. Keiser // *Neurol. Res.* – 1988. – № 10 (1). – P. 7-17.
177. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice / M. Satomoto, Y. Satoh, K. Terui et al. // *Anesthesiology*. – 2009. – № 110 (3). – P. 628-637.
178. Neuroprotection (and lack of neuroprotection) afforded by a series of noble gases in an in vitro model of neuronal injury / N. Jawad, M. Rizvi, J. Gu et al. // *Neuroscience Letters*. – 2009. – № 460 (3). – P. 232-236.
179. Neuroprotective and neurotoxic properties of the “inert” gas, xenon / D. Ma, S. Wilhelm, M. Maze, N. P. Franks // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – № 89 (5). – P. 739-746.
180. Neuroprotections and mechanisms of inhalational anesthetics against brain ischemia / Q. Yu, H. Wang, J. Chen et al. // *Front Biosci (Elite E2)*. – 2010. – № 1 (4). – P. 1275-1298.
181. Nitrogen accumulation during closed circuit anesthesia depends on the type of surgery / P. Hanne, T. Goto, Y. Nakata, Y. Ishiguro, S. Morita // *J Clin Anesth.* – 2005. – № 17 (7). – P. 504-508.
182. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin / V. Jevtovic-Todorovic, S. M. Todorovic, S. Mennerick et al. // *Nat. Med.* – 1998. – № 4 (4). – P. 460-463.
183. Nitrous oxide exerts age-dependent antinociceptive effects in Fischer rats / Y. Ohashi, J. M. Stowell, L. E. Nelson et al. // *Pain*. – 2002. – № 100 (1-2). – P. 7-18.
184. Parker, N. W. Oxide: a global toxicological effect to consider / N. W. Parker, E. C. Behringer // *Anesthesiology*. – 2009. – № 110 (5). – P. 1195-1196.

185. Patients' self-evaluation after 4-12 weeks following xenon or propofol anaesthesia: a comparison / M. Coburn, O. Kunitz, J.-H. Baumert et al. // *Eur. J. Anaesth.* – 2005. – № 22 (11). – P. 870-874.
186. Pauling, L. A molecular theory of general anesthesia / L. Pauling // *Science.* – 1961. – № 134 (3471). – P. 15-21.
187. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision / Y. Nakata, T. Goto, H. Saito, Y. Ishiguro, K. Terui et al. // *Anesthesiology.* – 2000. – № 92 (4). – P. 1043-1048.
188. Positron emission tomography study of regional cerebral blood flow and flow-metabolism coupling during general anaesthesia with xenon in humans / S. Rex, P. T. Meyer, J.-H. Baumert et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – № 100 (5). – P. 667-675.
189. Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans / S. Rex, W. Schaefer, P. H. Meyer et al. // *Anesthesiology.* – 2006. – № 105 (5). – P. 936-943.
190. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain / D. Cattano, P. Williamson, K. Fukui et al. // *Can J Anaesth.* – 2008. – № 55 (7). – P. 429-436.
191. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system / E. Gascon, P. Klauser, J. Z. Kiss, L. Vutskits // *Eur. J. Anaesth.* – 2007. – № 24 (3). – P. 213-224.
192. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry / S. W. Hong, J. K. Shim, Y.S. Choi et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – № 33 (4). – P. 560-565.
193. Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon / C. Petzelt, P. Blom, W. Schmehl et al. // *Life Sciences.* – 2003. – № 72 (17). – P. 1909–1918.
194. Propofol prevents delayed neuronal death following transient forebrain ischemia in gerbils / S. Yamaguchi, Y. Midorikawa, Y. Okuda, T. Kitajima // *Can J. Anaesth.* – 1999. – № 46 (6). – P 593-598.

195. Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide / P. Zhang, A. Ohara, T. Mashimo, H. Imanaka, A. Uchiyama, I. Yoshiya // *Can J Anaesth.* – 1995. – № 42 (6). – P. 547-553.
196. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia / M. Coburn, O. Kunitz, J. -H. Baumert et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – № 94 (2). – P. 198-202.
197. Rassmussen, L. S. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study / L. S. Rassmussen, W. Schmehl, J. Jakobsson // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – № 97 (2). – P 154-159.
198. Rawat, S. Closed-circuit xenon delivery using a standard anesthesia workstation / S. Rawat, J. Dingley // *Anesth Analg.* – 2010. – № 110 (1). – P. 101-109.
199. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial / R. Stuttmann, J. Jakubetz, K. Schultz, C. Schafer, S. Langer, U. Ullmann, P. Hilbert // *BMC Anesthesiology.* – 2010. – № 10:5.
200. Regional cerebral saturation versus transcranial Doppler during carotid endarterectomy under regional anashesia / F. Pugliese, F. Ruberto, A. Tosi et al. // *Eur. J. Anaesth.* – 2009. – № 26 (8). – P. 643-647.
201. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study / A. Petzold, A. J. Green, G. Keir et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – № 30 (12). – P. 2705-2710.
202. Rosow, C. Bispectral index monitoring / C. Rosow, J. Manberg // *Anesthesiol. Clin. N. Am.* – 2001. – № 19 (4). – P. 947-966.
203. Rylova, A.V. Impact of xenon anesthesia on cerebral oxygenation and metabolism in neurosurgical patients / A. V. Rylova, Aiu. Lubnin // *Anesteziol Reanimatol.* – 2011. – Jul-Aug (4). – P. 17-21.
204. Rylova, A.V. Intracranial pressure changes during xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertention / A. V. Rylova, Aiu. Lubnin // *Anesteziol Reanimatol.* – 2011. – Jul-Aug;(4). – P. 13-17.

205. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic / B. Lachmann, S. Armbruster, W. Schairer et al. // *Lancet*. – 1990. – № 335 (8703). – P.1413-1415.
206. Sanders, R. D. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review / R. D. Sanders, J. Weimann, M. Maze // *Anesthesiology*. – 2008. – № 109 (4). – P. 707-722.
207. Sanders, R. D. Xenon: elemental anaesthesia in clinical practice / R. D. Sanders, D. Ma, M. Maze // *Br Med Bull*. – 2004. – № 71 (1). – P. 115-135.
208. Sanders, R. D. Xenon: no stranger to anaesthesia / R. D. Sanders, N. P. Franks, M. Mase // *Br. J. Anaesth*. – 2003. – № 91 (5). – P. 709-717.
209. Schüttler, J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients / J. Schüttler, H. Stoeckel, H. Schwilden // *Postgrad Med J*. – 1985. – № 61 (3). – P. 53-54.
210. Serum concentration of S100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery / U. Linstedt, O. Meyer, P. Kropp et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand*. – 2002. – №46 (4). – P. 384-389.
211. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K_{ATP} channel / S. Adamczyk, E. Robin, M. Simerabet et al. // *Br. J. Anaesth*. – 2010. – № 104 (2). – P. 191-200.
212. Sigl, J. C. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram / J. C. Sigl, N. G. Chamoun // *Journal of Clinical Monitoring*. – 1994. – № 10 (4). – P. 392-404.
213. Tenq, K. K. Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems / K. K. Tenq, B. L. Hempstead // *Cell Mol Life Sci*. – 2004. – № 61 (1). – P. 35-48.
214. The breast feeding mother and xenon anaesthesia: four case reports. Breast feeding and xenon anaesthesia / R. Stuttmann, C. Schäfer, P. Hilbert et al. // *BMC Anesthesiology*. – 2010. – № 10:1.

215. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-aspartate / N. A. Anis, S. C. Berry, N. R. Burton, D. Lodge // *Br. J. Pharmacol.* – 1983. – № 79 (2). – P. 565-575.
216. 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. – № 96 (3). – P. 699-704.
217. The effect of xenon on spinal dorsal horn neurons: a comparison with nitrous oxide / J. Utsumi, T. Adachi, Y. Miyazaki et al. // *Anesth Analg.* – 1997. – № 84 (6). – P. 1372-1376.
218. The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in pigs / K. Schwarzkopf, T. Schreiber, E. Gaser et al. // *Anesth Analg.* – 2005. – № 100 (2). – P. 335-339.
219. The effects of 30% and 60% xenon inhalation on pial vessel diameter and intracranial pressure in rabbits / T. Fukuda et al. // *Anesth Analg.* – 2001. – № 92 (5). – P. 1245-1250.
220. The haemodynamic and catecholamine response to xenon/remifentanyl anaesthesia in Beagle dogs / R. C. Francis, M. S. Reyle-Hahn, C. Höhne et al. // *Lab Anim.* – 2008. – № 42 (3). – P. 338-349.
221. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice / H. M. Homi, N. Yokoo, D. Ma et al. // *Anesthesiology*. – 2003. – № 99 (4). – P. 876-881.
222. Tonner, P. H. Xenon — clinical update / P. H. Tonner // *Euroanesthesia 2005*. – 9RC1.
<http://www.euroanesthesia.org/education/f/media/Files/Publications/RefresherCourse/rc2005vienna/9rc1.ashx>
223. Torri, G. Inhalation anesthetics: a review / G. Torri // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Mar; № 76 (3). – P. 215-228.
224. Udomphorn, Y. Cerebral blood flow and autoregulation after pediatric traumatic brain injury / Y. Udomphorn, W. M. Armstead, M. S. Vavilala // *Pediatr Neurol.* – 2008. – № 38 (4). – P. 225-234.

225. Uemura, E. Effects of halothane on cerebral synaptic density / E. Uemura, R. E. Bowman // *Exp Neurol.* – 1980. – № 69 (1). – P. 135-142.
226. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care / A. Bedi, J. M. Murray, J. Dingley et al. // *Crit. Care Med.* – 2003. – № 31 (10). – P. 2470-2477.
227. Wappler, F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia / F. Wappler // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2010. – № 23 (3). – P. 417-422.
228. Williams, I. M. Monitoring Techniques for Cerebral Ischaemia / I. M. Williams, S. C. Hardy, C. N. McCollum // *Surgery.* – 1994. – № 12 (11). – P. 241-244.
229. Wulf, R. Dragorsorb 800: Der Indikator-Atemkalk in Pillenfom / R. Wulf, E. Siegel, H. Wezurek // *Medizintechnik Aktuell.* – 1991. – Bd. 1. – P. 10-14.
230. Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo / B. Preckel, J. Müllenheim, A. Moloschavij et al. // *Anesth Analg.* – 2000. – № 91 (6). – P. 1327-1332.
231. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with multiple chemical sensitivity / C. Stoppe, J. Cremer, S. Rex et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – № 107 (4). – P. 645-647.
232. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure / J.-H. Baumert, F. Falter, D. Eletr et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2005. – № 49 (6). – P. 743-749.
233. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia / A. Bronco, P. M. Ingelmo, M. Aprigliano, et al. // *Eur J Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27 (10). – P. 912-916.
234. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia / D. Ma, M. Hossain, A. Chow et al. // *Ann Neurol.* – 2005. – № 58 (2). – P. 182-193.
235. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model / Y. Luo, D. Ma, E. Leong et al. // *Anesthesiology.* – 2008. – № 109 (5). – P. 782-789.
236. Xenon anesthesia and its analgesic effects / B. Lachmann, A. Trouwborst, W. Schairer et al. // *Abstracts of the 9-th World Congress on Anaesthetics.* – Washington, 1988. – № 1. – A0079.

237. Xenon anesthesia for liver transplant surgery: a report of four cases / H. J. Wilke, C. Moench, G. Lotz, W. Bechstein, K. Zacharowski // *Transplant Proc.* – 2011. – Sep; № 43 (7). – P. 2683-2686.
238. Xenon anesthesia improves respiratory gas exchanges in morbidly obese patients / A. Abramo, C. Di Salvo, F. Foltran, et al. // *J. Obes.* – 2010. – № 4. – P 201-218.
239. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial / A. Abramo, C. Di Salvo, G. Baldi, et al. // *Obesity Surgery.* – 2012. – № 22 (2). – P. 208-212.
240. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat / D. Ma, H. Yang, J. Lynch et al. // *Anesthesiology.* – 2003. – № 98 (3). – P. 690-698.
241. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia / S. Faulkner, A. Bainbridge, T. Kato et al. // *Ann Neurol.* – 2011. – Jul; № 70 (1). – P. 133-150.
242. Xenon blocks the induction of synaptic long-term potentiation in pain pathways in the rat spinal cord in vivo / J. Benrath, C. Kempf, M. Georgieff, J. Sandkühler // *Anesth Analg.* – 2007. – № 104 (1). – P. 106-111.
243. Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats / D. Ma, R. D. Sanders, S. Halder et al. // *Anesthesiology.* – 2004. – № 100 (5). – P. 1313-1318.
244. Xenon expenditure and nitrogen accumulation in closed-circuit anaesthesia / H. Reinelt, T. Marx, U. Schirmer, M. Schmidt // *Anaesthesia.* – 2001. – № 56 (4). – P. 309-311.
245. Xenon for induction of anaesthesia / J. H. Rasmussen, M. Mosfeldt, F. C. Pott, B. Belhage // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2009. – № 53 (4). – P. 549-550.
246. Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats / Y. Miyazaki, T. Adachi, J. Utsumi et al. // *Anesth Analg.* – 1999. – № 88 (4). – P. 893-897.
247. Xenon has no effect on cytokine balance and adhesion molecule expression within an isolated cardiopulmonary bypass system. / A. Bedi, W. T. McBride, M. A. Armstrong et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – № 89 (4). – P. 546-550.

248. Xenon incorporated in a lipid emulsion inhibits NMDA receptor channels / H. U. Weigt, M. Georgieff, C. Beyer et al. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2003. – № 47 (9). – P. 1119-1124.
249. Xenon induces myocardial protection by preconditioning. Involvement of protein kinase C (PKC) / O. Toma, N. C. Weber, D. Obal et al. // *ASA Abstr.* – 2003. – A1540.
250. Xenon offers stable haemodynamics independent of induced hypothermia after hypoxia- ischaemia in newborn pigs / E. Chakkarapani, M. Thoresen, X. Liu et al. // *Intensive Care Med.* – 2011. – № 38 (2). – P. 316-323.
251. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) *in vivo* / N. C. Weber, J. Stursberg, N. M. Wirthle et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – № 97 (3). – P. 298-306.
252. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats / D. Ma, M. Hossain, G. K. J. Pettet et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2006. – № 26 (2). – P. 199-208.
253. 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. – № 113 (2). – P. 360–368.
254. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function / B. Preckel, W. Schlack, T. Heibel et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – № 88 (2). – P. 264-269.
255. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane / T. Goto, H. Saito, M. Shinkai et al. // *Anesthesiology.* – 1997. – № 86 (6). – P. 1273-1278.
256. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurons / A. Dinse, K. J. Föhr, M. Georgieff et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – № 94 (4). – P. 479–485.
257. Xenon: recent developments and future perspectives / M. Derwall, M. Coburn, S. Rex et al. // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – № 75 (1-2). – P. 37-45.

258. Yamakura, T. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels: comparison with isoflurane and ethanol / T. Yamakura, R. A. Harris // *Anesthesiology*. – 2000. – № 93 (4). – P. 1095-1101.

Условные обозначения

- АД ср. – среднее артериальное давление
- АС - анестезиологическая станция
- БИС индекс – биспектральный индекс
- ВЧД – внутричерепное давление
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЖВФ – жизненно-важные функции
- ИА- ингаляционная анестезия
- ИП – индекс перфузии
- КА – комбинированная анестезия
- КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка
- Ко – кортизол
- КСР – конечно-систолический размер левого желудочка
- Кс – медицинский ксенон (ЛС «КсеМед®)
- КТГ – компьютерная томография
- ЛМА – ларингомасочная анестезия
- МА – масочная анестезия
- МОК – минутный объем кровообращения
- НДА- наркозно-дыхательный аппарат
- НДС – наркозно-дыхательная смесь
- ОАР – операционно-анестезиологический риск
- ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов
- САД – систолическое артериальное давление
- Се - севофлуран
- СКН – синдром кишечной недостаточности
- СТГ – соматотропный гормон
- ССН - сердечно-сосудистая недостаточность

ЧМТ- черепно-мозговая травма

ФВ – фракция выброса

УО – ударный объем

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭТА – эндотрахеальная анестезия

S100b – белок нейронального повреждения

BDNF – нейротрофический фактор

MV- ручная вентиляция

CMV- контролируемая по объему вентиляция

PCV- контролируемая по давлению вентиляция

PS- поддержка давлением