

## Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом

Е. А. Адкина<sup>1</sup>, В. Л. Айзенберг<sup>2</sup>, Е. С. Яковлева<sup>1</sup>, О. Н. Гудилина<sup>1</sup>, А. В. Диордиев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119602, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74

<sup>2</sup> Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

## Combined Xenon and Epidural Anesthesia During Surgical Correction of Joint Deformities in the Lower Extremities of Children with Cerebral Palsy

Elena A. Adkina<sup>1</sup>, Vladimir L. Ayzenberg<sup>2</sup>, Ekaterina S. Iakovleva<sup>1</sup>,  
Olga N. Gudilina<sup>1</sup>, Andrey V. Diordiev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow Health Department, 74 Michurinsky Av., 119602 Moscow, Russia

<sup>2</sup> Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Health Department, 1/9 4<sup>th</sup> Dobrininsky Lane, 119049 Moscow, Russia

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovitianova Str., 117997 Moscow, Russia

**Цель исследования.** Сравнительная оценка методов сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной анестезии у детей с церебральным параличом.

**Материалы и методы.** Сочетанную ксеноновую анестезию с эпидуральной блокадой провели у 50 детей с церебральным параличом в возрасте от 3 до 17 лет. Пациентов разделили на группы по методу поддержания анестезии: у 30 пациентов использовали ксенон, у 20 — ксенон с парами севофлюрана. Оценивали особенности течения анестезии, интраоперационную гемодинамику и когнитивные функции до и после операции.

**Результаты.** Использование ксенона при всех изученных вариантах анестезии приводило к увеличению показателей производительности сердца и стабильному гемодинамическому профилю на всех этапах анестезии, несмотря на депрессивное влияние эпидуральной блокады на гемодинамику. Психологическое тестирование показало отсутствие отрицательного влияния анестезии ксеноном на когнитивные функции у детей с церебральным параличом. Выявили недостаточную анальгетическую активность ксенона, его эметогенные свойства, способность искажать параметры спирометрии, сложности в поддержании параметров нормовентиляции у детей младшей возрастной группы. Сочетание ксенона с парами севофлюрана нивелировало недостатки его изолированного применения.

**Заключение.** Кардиостимулирующие свойства ксенона позволяют компенсировать отрицательное действие на гемодинамику эпидуральной анестезии и общих анестетиков, а отсутствие нейротоксичности является значимым преимуществом ксеноновой анестезии у детей с исходно поврежденной ЦНС. Ксеноновая анестезия является перспективным направлением в развитии анестезиологической помощи детям с церебральным параличом.

**Ключевые слова:** эпидуральная анестезия; дети; церебральный паралич; ксенон; гемодинамика; когнитивные функции

**Objectives.** The objective of this study is to compare different methods of combination general and regional anesthesia based on xenon.

**Materials and methods.** Xenon anesthesia combined with epidural block was performed in 50 children with cerebral palsy aged 3–17 years. In 30 patients xenon was used to maintain anesthesia, in 20 children xenon was combined with sevoflurane. We compared the process of anesthesia, the intraoperative hemodynamic parameters and cognitive status before surgery and after it.

**Results.** The use of xenon in all studied anesthesia methods increased the cardiac performance and was associated with a stable hemodynamic profile at all stages of anesthesia despite the depressive effect of epidural

### Адресс для корреспонденции:

Елена Александровна Адкина  
E-mail: ad\_el@rambler.ru

### Correspondence to:

Elena A. Adkina  
E-mail: ad\_el@rambler.ru

blockade on hemodynamics. Psychological testing revealed that xenon anesthesia has no negative effect on cognitive functions in children with cerebral palsy.

**Conclusion.** Xenon anesthesia is a promising trend in anesthesia care for children with cerebral palsy. Xenon can compensate the hemodynamic depression caused by epidural anesthesia due to its cardiac stimulant property, with no neurotoxicity being a significant benefit for children with initial damage of CNS. However, anesthesia with xenon turned out to have some disadvantages. In our study, xenon showed insufficient analgesic properties, had emetic properties and was associated with spirometric abnormalities. It was more difficult to maintain normal ventilation parameters in young children when using xenon. Several adverse events were noted in the recovery period. These disadvantages can be partially reduced by using a combination of xenon and sevoflurane.

**Keywords:** *epidural anesthesia; children; cerebral palsy; xenon; hemodynamics; cognitive function*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-45-58

## Введение

Операции, направленные на устранение деформации суставов нижних конечностей — важный компонент реабилитации детей с церебральным параличом (ЦП), поскольку расширяет возможность передвижения и самообслуживания, способствует реабилитации пациентов и облегчает уход за ними. Альтернативой общей анестезии при таких операциях является сочетанная эпидуральная анестезия. Благодаря выраженному анальгетическому и антиспастическому эффекту, она позволяет снизить количество препаратов для общей анестезии, что способствует ускоренному восстановлению сознания и ранней активизации пациента. В послеоперационном периоде эпидуральная анальгезия позволяет обеспечить комфорт пациентам с ЦП без боли и спастического сокращения мышц.

Наряду с преимуществами, известны и недостатки эпидуральной анестезии, выполненной на поясничном уровне. Это — симпатическая блокада, которая вызывает дилатацию емкостных сосудов нижних конечностей с последующим снижением объема циркулирующей крови (ОЦК). Изменения гемодинамики наиболее выражены у пациентов с ЦП, которым присуща исходная гиповолемия [1, 2]. Депрессия гемодинамики также усиливается эффектами препаратов для общей анестезии [3]. Чтобы поддержать сердечный выброс при применении сочетанной эпидуральной анестезии у пациентов с ЦП можно использовать высокие объемы инфузионной поддержки [3]. Однако, согласно современным представлениям об интраоперационной инфузионной терапии, «либеральный» подход к назначению инфузионных сред нерационален [4] и связан с повышенным риском периоперационных осложнений [5].

Другой проблемой, связанной с применением общей анестезии, является воздействие анестетиков на невральные структуры [6]. Исследования на животных свидетельствуют о прямом повреждающем воздействии на центральную нервную систему (ЦНС) большинства

## Introduction

Surgical correction of joint deformities in lower extremities is an important part of rehabilitation of children with cerebral palsy (CP) as it improves their mobility and self-care thus facilitating the patient care. An alternative to general anesthesia during surgery is combined general and epidural anesthesia with strong analgesic and antispastic effect which allows reducing the drug load for general anesthesia and promoting the accelerated recovery of consciousness and early activation of the patient. Due to the epidural analgesia, patients with CP do not experience pain and spastic painful muscle contraction during the postoperative period.

However, the epidural lumbar anesthesia has several disadvantages. One of them is the sympathetic block which can cause dilatation of capacitance vessels of lower limbs resulting in a decrease of circulatory volume, which is most severe in patients with CP and preexisting hypovolemia [1]. Moreover, drugs used in general anesthesia can further impair the hemodynamic parameters [2]. To maintain cardiac output when using a combination epidural anesthesia in patients with CP, a high volume fluid therapy can be used. However, the current intraoperative fluid management concepts consider the so-called «liberal» approach to administering fluid therapy as unreasonable and associated with a higher risk of perioperative complications [4, 5].

Another problem concerning general anesthesia is the impact of the anesthetic drugs on neural structures. Animal studies show the direct injury effect on central nervous system (CNS) of most inhaled and non-inhaled anesthetics now in use [6, 7]. Clinical trials demonstrate the ability of general anesthesia to cause delayed cognitive impairment and behavioral disorders of various intensity and duration, particularly in patients with immature CNS [8, 9].

The risk of postoperative cognitive dysfunction (POCD) is increased not only in young children but also in patients with pre-existing higher mental function disorders which worsen after surgery performed under general anesthesia [10, 11]. The use

используемых ингаляционных и неингаляционных анестетиков [7]. Клинические исследования показывают способность общей анестезии вызывать отсроченные когнитивные и поведенческие нарушения различной продолжительности и выраженности, особенно у пациентов с незрелой ЦНС [8, 9]. Риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции повышен не только у детей раннего возраста, но и при исходных нарушениях высших психических функций [10], которые усугубляются после проведения оперативных вмешательств в условиях общей анестезии [11].

Возможно, решением, позволяющим нивелировать гемодинамическую нестабильность и уменьшить нейротоксичность во время сочетанной эпидуральной анестезии у пациентов с ЦП, может стать применение ксенона. Инертный газ ксенон обладает минимальным воздействием на гемодинамику, функцию миокарда и нейрогуморальный ответ [12], даже в условиях сердечной недостаточности [13]. Также у ксенона отсутствует нейротоксичность [14]. Напротив, данные экспериментальных и клинических исследований показали наличие у ксенона нейропротективных свойств [15, 16]. Исследования маркеров нейронального повреждения при общей анестезии ксеноном показали, что ксенон не вызывает поражения ЦНС даже при длительном применении [17, 18]. Продемонстрировано, что ксенон оказывает кардио- и нейропротективные эффекты уже в субанестетических концентрациях (0,25–0,5 МАК), в том числе и в комбинации с другими ингаляционными анестетиками, с сохранением его положительного влияния на гемодинамику и ЦНС [19].

Исследования, подтверждающие эффективность и безопасность анестезии ксеноном у детей, впервые в мире были проведены в нашей стране. В результате чего в 2014 году в инструкцию по медицинскому применению препарата КсеМед® Минздравом России были внесены изменения, разрешающие его применение для проведения наркоза у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. При этом отсутствуют данные о результатах использования ксенона в составе сочетанной эпидуральной анестезии детей с церебральным параличом, а также оценки его влияния на сердечно-сосудистую систему и когнитивные функции у этих проблемных пациентов.

Цель исследования — сравнительная оценка методов сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной анестезии у детей с церебральным параличом.

### Материал и методы

В исследование включили 50 детей в возрасте от 3 до 17 лет с церебральным параличом в форме спастической диплегии или спастического тетрапа-

of xenon seems to be a good remedy to reduce the hemodynamic instability and neurotoxicity during combined general and epidural anesthesia in patients with CP. Xenon is a noble gas with minimal effect on hemodynamics, myocardial function and neurohumoral response, even in heart failure [12, 13]. Xenon shows no neurotoxicity. Moreover, experimental and clinical study data have demonstrated its neuroprotective properties [14, 15]. The neuronal injury marker research has shown that xenon does not cause any damage to the central nervous system even in long use [16, 17]. It has been shown that xenon starts to produce both cardio- and neuroprotective effect even in subanesthetic concentrations (0.25–0.5 MAC), also when combined with other inhalation anesthetics, with its positive effect on hemodynamics and central nervous system being preserved [18].

The first trials to confirm the effectiveness and safety of xenon anesthesia in children have been conducted in the Russian Federation. As a result, the Healthcare Ministry of Russia has made an amendment to the instruction for the use of XeMed® (medical xenon, Akela-N, Russia) allowing its use in general anesthesia in children aged 1 to 18 years. However, no data are available on xenon being used as part of combined general and epidural anesthesia in children with cerebral palsy and its effects on the cardiovascular system and cognitive functions in these complex patients have not been described so far.

Research objective: comparative assessment of combination anesthesia based on xenon and epidural anesthesia for children with cerebral palsy.

### Materials and Methods

The research involved 50 children aged from 3 up to 17 years with spastic diplegia or spastic tetraparesis cerebral palsy. All patients had ASA II–III classes and underwent lower limb bone or soft tissue orthopedic surgery under general xenon anesthesia combined with epidural block. Patients were divided into 2 groups comparable in age and gender (table 1).

In the first group of patients, xenon anesthesia (XeMed®) was used. In the second group, xenon was combined with volatile anesthetic sevoflurane. Both groups of patients were divided into 2 subgroups depending on age: from 3 to 8 and from 9 to 17 years old.

Premedication regimen adopted in our Science and Practical Center included atropine in a dose of 0,01 mg/kg and midazolam 0,25±0,01 mg/kg and was used in all of the patients under study [19].

Since xenon is proved to be emetogenic the prevention of postoperative nausea and vomiting (PNV) was done. Drugs for anesthesia were chosen depending on the assessment according to POVOC scale [21]. In the average risk of PNV (2 points according to the POVOC scale) dexamethasone in the dose of 0.15±0.01 mg/kg was used, in high risk (3 points) a combination of dexamethasone and ondansetron in the dose of 0.1±0.001 mg/kg was administered.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп ( $M \pm m$ ).Table 1. Characteristics of the studied groups ( $M \pm m$ ).

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe (n=30)		Xe+Sev (n=20)	
	younger (3–8 yrs, n=17)	senior (9–17 yrs, n=13)	younger (3–8 yrs, n=12)	senior (9–17 yrs, n=8)
*Male/ Female	11/6	8/5	7/5	5/3
Age, years	4.89±0.29	11.78±0.6	5.1±0.49	12.5±0.49
Weight, kg	18.01±1.15	35.3±2.43	18.88±2.21	37.4±1.53
Average surgery time, min	148.32±14.84	133.8±20.4	129.85±12.7	127.88±18.77
Average anesthesia time, min	214.25±15.41	187.47±22.5	186.4±13.8	191.88±19.6

Note. \* — no between-group difference ( $P > 0.1$ ).

Примечание. Для табл. 1–4: parameters — параметры; values of ... in groups — значение в группах. Для табл. 1–5: Xe — ксенон; Sev — севофлюран. Для табл. 1–2: younger — младшие; senior — старшие; yrs/years — лет; male/female — пол, муж/жен; age — возраст; weight — вес; average surgery/anesthesia time — среднее время операции/анестезии. \* — межгрупповое различие отсутствует ( $p > 0,1$ ).

реза. Физический статус соответствовал оценке по ASA II–III. Всем пациентам выполняли ортопедические операции на костях, мышцах и сухожилиях нижних конечностей в условиях сочетанной анестезии на основе ксенона и эпидуральной блокады. Пациентов разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу ( $p > 0,1$ ), (табл. 1).

В 1-й группе пациентов в качестве общего компонента анестезии использовали ксенон (КсеМед®). Во 2-й группе пациентов использовали комбинацию ксенона с пареообразующим анестетиком севофлюраном. Внутри каждой исследуемой группы проводили стратификацию больных на 2 подгруппы по возрасту: от 3 до 8 лет и от 9 до 17 лет.

Премедикацию у всех больных проводили по единой схеме, принятой в НПЦ детской психоневрологии [20]. Она включала атропин в дозе 0,01 мг/кг и мидазолам в дозе 0,25±0,01 мг/кг.

В связи с доказанной эметогенностью ксенона проводили профилактику послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). В зависимости от оценки по шкале POVOC [21] при среднем риске развития ПОТР (2 балла) назначали дексаметазон в дозе 0,15±0,01 мг/кг, при высоком риске (3 балла) использовали комбинацию дексаметазона и ондансетрона в дозе 0,1±0,001 мг/кг.

Индукцию анестезии в 1-й группе (Xe) проводили без применения ингаляционных анестетиков и осуществляли болюсным введением пропофола в дозе 3,1±0,2 мг/кг, фентанила — (4,1±0,13 мкг/кг) и рокурония — (0,66±0,01 мг/кг). После интубации трахеи и перевода пациента на аппаратную вентиляцию переходили к этапу денитрогенизации. Поддержание анестезии до введения ксенона в контур наркозно-дыхательного аппарата (НДА) осуществляли периодическими болюсными введениями пропофола в разовой дозе 1 мг/кг при значениях BIS-монитора более 55. По окончании денитрогенизации, начиная с этапа насыщения и на всех последующих этапах ингаляционную анестезию осуществляли с газотоком  $O_2$  по метаболической потребности (metabolic flow), но не ниже 0,15 л/мин, что было обусловлено заводскими настройками НДА, не позволяющими снизить поток кислорода менее указанного значения.

Во 2-й группе пациентов (Xe+Sev) индукцию анестезии проводили севофлюраном по болюсной методике, фентанилом (3,9±0,14 мкг/кг) и рокуро-

In the first group (group of Xenon anesthesia — Xe group) the volatile anesthetics were not used and anesthesia was performed by bolus dosing of propofol 3.1±0.2 mg/kg, fentanyl 4.1±0.13 µg/kg and rocuronium bromide 0.66±0.01 mg/kg. The tracheal intubation and transition to mechanical ventilation was followed by the denitrogenisation stage. Prior to introducing xenon into the ventilator circuit, anesthesia was being maintained by recurrent bolus dosing of propofol in a single dose of 1 mg/kg, with the bispectral index exceeding 55. With the stage of denitrogenisation completed, starting with the saturation stage and later on, xenon inhalation anesthesia was administered using the oxygen flow depending on the metabolic flow but not lower than 0.15 l/min because of the default set of options of the anesthetic machine which doesn't allow to set a lower oxygen flow.

In the second group of patients (a group of Xenon+Sevoflurane — Xe+Sev group) anesthetization was performed by bolus dosing of sevoflurane, fentanyl 3.9±0.14 µg/kg and rocuronium bromide 0.67±0.02 mg/kg. During denitrogenisation anesthesia was maintained by inhalation of sevoflurane in concentration 0.8–1.0 MAC. Again, as with the first group, starting with the saturation stage, anesthetization was done with the oxygen flow depending on the metabolic flow. Xenon saturation was being performed until reaching the target concentration of 50%, with the sevoflurane vapor being present in the breathing gas mixture.

Maintenance of anesthesia at the main stage in the group of Xe+Sev was done by xenon — oxygen mix in the xenon : oxygen ratio of 50–52% : 40–45% with vapors of sevoflurane in concentration 0.5–0.7 (0.2–0.3 MAC) during the surgery.

During the denitrogenisation phase the patients of both groups were anesthetized by one-use epidural BBraunPerifix (Germany) or PajunkEpiLong (Germany) sets. After installation and fixing of the epidural catheter ropivacaine in concentration of 0.2% (Ropivacaine-Kabi of Fresenius, the Netherlands) was introduced in the dose of 1.68±0.08 mg/kg.

Fluid therapy in both groups was carried out by polyionic salt solution Ionosteril 1/1E in the volume of 12.9±0.77 ml/kg/h.

Ventilation during all the surgeries was done with anesthesia apparatus GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance (USA), with pressure control ventilation (PCV) and with maintenance of normoventilation guided by a respiratory volume (RV), and with control of

нием ( $0,67 \pm 0,02$  мг/кг). Поддержание анестезии на этапе денитрогенизации осуществляли севофлюраном в концентрации 0,8–1,0 МАК. Так же, как и в 1-й группе, начиная с этапа насыщения ксеноном, анестезию осуществляли с газотоком  $O_2$  по metabolic flow. Насыщение ксеноном проводили до достижения его целевой концентрации 50%, при этом в газонарколотической смеси сохранялись пары севофлюрана. Поддержание анестезии на основном этапе во 2-й группе (Xe+Sev) проводили ксенон-кислородной смесью в соотношении Xe 50–52% :  $O_2$  40–45% с парами севофлюрана в концентрации 0,5–0,7 об. % ( $0,2–0,3$  МАК) в течение всего оперативного вмешательства.

На этапе денитрогенизации больным обеих групп проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства с помощью одноразовых эпидуральных наборов BBraun Perifix (Германия), Pajunk Epilong (Германия). После установки и фиксации эпидурального катетера вводили 0,2% ропивакаин (Ропивакаин-Кабифресениус, Нидерланды) в дозе  $1,68 \pm 0,08$  мг/кг.

Инфузионную поддержку в обеих группах осуществляли полиионным солевым раствором Йоностерил 1/1Э в объеме  $12,9 \pm 0,77$  мл/кг/час.

Все операции выполняли в условиях ИВЛ с управлением по давлению (PCV) и поддержанием нормовентиляции при помощи НДА GE Medical Systems Datex Ohmeda S\5 Avance (США) под контролем дыхательного объема (ДО), давления на вдохе (Pinsp), фракционных концентрации кислорода ( $FiO_2$ ) и ингаляционных анестетиков ( $FiXe$ ,  $FiSev$ ) в газонарколотической смеси, парциального давления  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе ( $EtCO_2$ ). Для анестезии ксеноном использовали ксеноновую наркозную приставку КНП-01 и ксеноновый газоанализатор ГKM-03. Мониторинг витальных функций осуществляли при помощи монитора Nihon Kohden LifeScope (Япония). Регистрировали следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АДср), насыщение капиллярной крови  $O_2$  ( $SpO_2$ ). Адекватность анестезии оценивали по показателям BIS-мониторинга и на основании клинических признаков. Параметры центральной гемодинамики: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) измеряли методом интегральной реографии реографом Диамант-М (ЗАО Диамант, Россия). Изменения показателей фиксировали на следующих этапах анестезии: после премедикации, индукция, денитрогенизация (после проведения эпидуральной блокады), окончание этапа насыщения ксеноном, кожный разрез, поддержание анестезии, завершение анестезии.

После наложения гипсовой повязки прекращали подачу ингаляционных анестетиков в контур НДА, при этом увеличивая поток  $O_2$  до 6 л/мин. При появлении адекватного спонтанного дыхания, не дожидаясь полного пробуждения пациента, в состоянии умеренной седации (BIS 70–75) проводили экстубацию трахеи и перевод пациента на самостоятельное дыхание. После достижения уровня сознания 8 баллов по Aldrete [22] осуществляли перевод пациента в послеоперационную палату, где все больные получали продленное обезболивание постоянной эпидуральной инфузией 0,2% раствора ропивакаина в дозе 0,1–0,2 мг/кг/час.

the inspiratory pressure (Pinsp), the fractional of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) and inhalation anesthetics ( $FiXe$ ,  $FiSev$ ) in breathing gas mix and the partial pressure of carbon dioxide at the end of expiration ( $EtCO_2$ ). For xenon consumption we used a xenon flow meter KNP-01 (Russia) and a xenon gas sensor GKM-03 (Russia). Monitoring of vital functions was performed by the Nihon Kohden LifeScope monitor. The following data were registered: heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP), oxygen saturation of capillary blood ( $SpO_2$ ). The adequacy of anesthesia was estimated according to the BIS monitoring parameters and basing on clinical signs. The central hemodynamics parameters, i.e. the stroke volume index (SVI), the cardiac index (CI) and the peripheral vascular resistance (PVR) were measured by integrated rheography using a rheograph Diamant-M (Russia). Changes of parameters were observed at the following stages of anesthesia: after the premedication, during the induction, at the stage of denitrogenisation (after the epidural block), at the end of the stage of xenon saturation, after a skin section, during the anesthesia maintenance, and at the end of anesthesia.

After the plaster application, the supply of inhalation anesthetics into the breathing contour was stopped and the oxygen flow was increased up to 6 l/min. After the appearance of adequate spontaneous breath, the patients were extubated and weaned to the spontaneous breathing in moderate sedation (BIS 70–75), without waiting for their full awakening. Having reached the level of consciousness of 8 points Aldrete score [21], the patients were transferred to the postoperative room where all of them got the prolonged anesthesia by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.2% in a dose of 0.1–0.2 mg/kg/h.

The day before surgery, on the first and the third day after anesthesia, memory, attention and thinking were estimated by a clinical psychologist in 20 patients, 13 patients from the Xe group and 7 patients from the Xe+Sev group. The Luria memory words test, Shulte tables, Raven's progressive matrices and the children's correction task were used.

The statistical data analysis was performed using the Statistica 7.0 software. The mean of the sample ( $M$ ) and the standard error of the mean ( $m$ ) were calculated. To estimate the statistical significance of the mean values the Student's test was used. For assessment of significance in related data groups the Wilcoxon's test was used. The Mann-Whitney's test was used in independent data groups. The differences were considered significant with the probability value ( $p$ ) not exceeding 0.05. The results obtained are presented as  $M \pm m$ .

## Results and Discussion

**Xenon analgesic properties assessment.** In literature xenon is described as a medicine with a strong analgesic potential [23, 24], however, it does not provide the sufficient level of analgesia in children [25]. Our experience also suggests low efficacy of xenon as an analgesic agent. This became obvious when during surgery the patients position on the operating table had to be radically changed, which was followed by an abruptly accelerated blood circulation and additional opioids were required.

Накануне операции, в первые и третьи сутки после анестезии клиническим психологом были оценены свойства памяти, внимания и мышления у 20 больных, из них 13 пациентов группы Xe и 7 пациентов группы Xe+Sev. Использовали методики запоминания 10 слов А. Р. Лурия, таблицы Шульце, прогрессивные матрицы Равена, детский вариант корректурной пробы.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы анализа данных Statistica 7.0. Выполняли расчет среднего значения выборки ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего ( $m$ ). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий при сравнении связанных групп данных использовали критерий Вилкоксона, при сравнении независимых групп — критерий Манна-Уитни. Различия признавали достоверными при вероятности ошибки ( $p$ ) не более 0,05. Результаты представили в формате  $M \pm m$ .

## Результаты и обсуждение

**Оценка анальгетических свойств ксенона.** В литературе ксенон описывается как препарат с выраженным анальгетическим потенциалом [23, 24], однако у детей анестезия этим инертным газом не обеспечивает достаточного уровня анальгезии [25]. Мы также отметили недостаточную эффективность ксенона как анальгетика. Это отчетливо проявилось, когда в ходе операции требовалось радикально изменить положение пациента на операционном столе, и этот маневр сопровождался выраженной гипердинамией кровообращения и требовал дополнительного обезболивания опиоидами. Расхождение данных о свойствах ксенона как анальгетика может быть обусловлено различной минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) ксенона у взрослых и детей. Если у взрослых пациентов МАК ксенона составляет 63–71%, то у детей она неизвестна в связи с ограниченным мировым опытом применения ксенона в этой возрастной группе. По данным W. W. Mapleson [26], МАК ксенона у детей старше 1 года предположительно составляет 92% и может быть снижена путем комбинации с другими ингаляционными анестетиками, в частности, севофлюраном.

В нашем исследовании комбинация ксенона с севофлюраном характеризовалась более выраженным анальгетическим эффектом, чем моноанестезия ксеноном. Это проявилось в снижении потребности в фентаниле в группе Xe+Sev. В группе Xe дополнительное обезболивание фентанилом потребовалось у 20 пациентов (67%) в средней дозировке  $2,3 \pm 0,15$  мкг/кг/час, а в группе Xe+Sev фентанил использовался лишь у 7 пациентов (35%). При этом дозы фентанила были достоверно ниже ( $p \leq 0,001$ ), чем в группе Xe —  $1,34 \pm 0,14$  мкг/кг/час. Сочетание ксенона с севофлюраном в минимальной концентрации на вдохе не только

Controversial data on analgesic properties of xenon can be explained by different minimal alveolar concentration (MAC) of xenon in adults and children. The MAC of xenon for adults is 63–71%, but in children it is not defined because the international experience of xenon use in this age group is very limited. According to Mapleson W. [26], the MAC of xenon in children aged 1 year and older is estimated at 92% and can be reduced by a combination with other inhalation anesthetics, for instance, with sevoflurane.

In our research the combination of xenon and sevoflurane showed stronger analgesic effect than xenon alone. It resulted in a reduced need of fentanyl in the Xe+Sev group. In the Xe group additional fentanyl administration was required in 20 patients (67%) in an average dose of  $2.3 \pm 0.15$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , while in the Xe+Sev group fentanyl was used only in 7 patients (35%), in doses significantly lower ( $P \leq 0.001$ ) than in the Xe group, the mean being  $1.34 \pm 0.14$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hour}$ .

Not only did the combination of xenon and sevoflurane in its minimal inhaled concentration provided stronger intraoperative analgesia but also it appeared to be more cost-effective allowing to significantly reduce the xenon flow ( $P \leq 0.01$ ) at all the stages of anesthesia in both age subgroups and thus decrease the general consumption of xenon by 14% ( $P \leq 0.01$ ) in the younger age subgroup and by 18% ( $P \leq 0.05$ ) in the senior one, respectively (table 2).

The combination of xenon and sevoflurane also helped reduce the dose of rocuronium bromide which was  $0.11 \pm 0.04$  mg/kg/h in the Xe+Sev group vs  $0.23 \pm 0.02$  mg/kg/h in the Xe group ( $P \leq 0.01$ ).

The BIS indices showed the depth of anesthesia to be appropriate and sufficient for surgical anesthesia in both cases.

**Impact of xenon on the parameters of mechanical ventilation.** As xenon is a noble gas it doesn't influence the central regulation of breath and the muscular tone of bronchi. However, due to its high density and viscosity it can change the breathing mechanics and rheological properties of the breathing gas mixture. Supplying xenon in the breathing mix caused changes in the mechanical ventilation parameters which are presented in table 3.

The xenon added to the respiratory mix caused increase of the breathing volume with constant inspiratory pressure in all patients. This was due to the indication error of the flowmeter of the anesthesia apparatus which is poorly adapted for working with xenon. However, the patients in Xe group showed both increase of breathing volume and a trend to hypercapnia which required using the hyperventilation mode by increasing inspiratory pressure to eliminate carbon dioxide.

The younger subgroup revealed more prominent changes. As a matter of fact, small children naturally had narrow bronchial lumen and mechanical ventilation was done through a small diameter

Таблица 2. Расход ксенона при различных вариантах анестезии ( $M \pm m$ ).Table 2. Xenon consumption during various types of anesthesia ( $M \pm m$ ).

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe (n=30)		Xe+Sev (n=20)	
	younger (3–8 yrs, n=17)	senior (9–17 yrs, n=13)	younger (3–8 yrs, n=12)	senior (9–17 yrs, n=8)
Wash-in phase Xe, l	5.2±0.27 <sup>#</sup>	6.43±0.26 <sup>#</sup>	4.19±0.17 <sup>#</sup>	5.29±0.27 <sup>#</sup>
Maintenance of anesthesia Xe, l	19.96±1.84 <sup>#</sup>	19.8±1.89 <sup>*</sup>	13.6±1.3 <sup>#</sup>	14.75±1.43 <sup>*</sup>
Xe flow during maintenance, l/min	0.11±0.006 <sup>#</sup>	0.11±0.004 <sup>#</sup>	0.072±0.003 <sup>#</sup>	0.073±0.009 <sup>#</sup>
Total consumption Xe, l/hour	8.86±0.28 <sup>#</sup>	10.04±0.6 <sup>*</sup>	7.26±0.41 <sup>#</sup>	8.24±0.49 <sup>*</sup>
Anesthesia time Xe, hour	2.96±0.26	2.65±0.34	2.56±0.24	2.62±0.32

**Note.** Between-group difference: <sup>#</sup> —  $P \leq 0.01$ ; <sup>\*</sup> —  $P \leq 0.05$ .

**Примечание.** Wash-in phase — насыщение, л; maintenance of anesthesia — поддержание анестезии; flow during maintenance — поток ... на поддержание; total consumption — общий расход; hour — час; anesthesia time — время анестезии. Различия между группами: <sup>#</sup> —  $p \leq 0,01$ ; <sup>\*</sup> —  $p \leq 0,05$ .

обеспечивало более выраженную интраоперационную анальгезию, но и являлось экономически целесообразным, так как позволяло достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снизить поток ксенона на всех этапах анестезии в обеих возрастных подгруппах, и, следовательно, уменьшить общий расход ксенона на 14% ( $p \leq 0,01$ ) в младшей возрастной подгруппе и на 18% ( $p \leq 0,05$ ) — в старшей (табл. 2).

Комбинация ксенона и севофлюрана также привела к снижению расхода рокурония —  $0,11 \pm 0,04$  мг/кг/час в группе Xe+Sev против  $0,23 \pm 0,02$  мг/кг/час в группе Xe ( $p \leq 0,01$ ).

Глубина анестезии по показателям BIS — монитора при использовании ксенона и комбинации ксенона с севофлюраном соответствовала хирургической стадии наркоза и являлась достаточной для проведения оперативного вмешательства.

**Влияние ксенона на параметры ИВЛ.** Ксенон, в связи с химической инертностью, не влияет на центральную регуляцию дыхания и тонус мускулатуры бронхов. Но за счет высокой плотности и вязкости он может изменять механику дыхания и реологические свойства газонаркотической смеси. При подаче ксенона в дыхательную смесь мы наблюдали изменения параметров ИВЛ, которые отражены в табл. 3.

Ксенон, добавленный в дыхательную смесь, приводил к увеличению ДО при неизменном P<sub>insp</sub> всех пациентов. Это связано с погрешностью показателей флоуметров

(4–5.5 mm) endotracheal tube (ETT), which caused increased aerodynamic resistance of airways during the ventilation by the dense xenon-oxygen mix. In the elder Xe subgroup the trend to increased IV and P<sub>insp</sub> was less strong due to a wider ETT and bronchial tree lumen which is accompanied by lower resistance in the airways. Children of the Xe+Sev group showed less changes in the mechanical ventilation parameters as compared to the Xe group, which is explained by smaller xenon content in breathing mix, and thus its lower density. So, the combination of xenon and sevoflurane allowed reducing the density of breathing mixture due to lower xenon concentration and made the mechanical ventilation parameters more appropriate which is vitally important for patients of younger age.

**Comparison of hemodynamics in different types of xenon anesthesia.** The studied hemodynamic parameters are presented in table 4. Prior to starting anesthetization, the age subgroups (younger and elder) of both patient groups showed no significant differences in hemodynamic profiles.

The hemodynamic profile of anesthesia at the stages of induction and denitrogenisation showed differences in the decrease central hemodynamic parameters, heart rate reduction and perfusion index rise due to cardiac depression and vasodilation caused by the general anesthesia drugs in patients with CP and associated pre-existing hypovolemia [3]. However, the patients anesthetized and maintained with sevoflurane demonstrated signifi-

Таблица 3. Параметры ИВЛ при различных видах анестезии ксеноном.

Table 3. The parameters of mechanical ventilation during different types of xenon anesthetizing.

Parameters	Values of parameters in groups			
	Xe (n=30)		Xe+Sev (n=20)	
	younger (3–8 yrs, n=17)	senior (9–17 yrs, n=13)	younger (3–8 yrs, n=12)	senior (9–17 yrs, n=8)
TV on the denitrogenisation stage, ml/kg	9.93 <sup>*</sup> ±0.37	9.33 <sup>*</sup> ±0.24	10.5 <sup>*</sup> ±0.43	9.46 <sup>*</sup> ±0.62
TV during Xe anesthetizing, ml/kg	16.68 <sup>*</sup> ±0.86	11.76 <sup>*</sup> ±0.45	14.89 <sup>*</sup> ±0.84	11.59 <sup>*</sup> ±0.88
P <sub>insp</sub> on the denitrogenisation stage, cmH <sub>2</sub> O	12.75 <sup>*</sup> ±0.3	11.46 <sup>*</sup> ±0.25	12.27±0.46	11.62±0.26
P <sub>insp</sub> during Xe anesthetizing, cmH <sub>2</sub> O	15.96 <sup>*</sup> ±0.38	13.86 <sup>*</sup> ±0.56	13.81 <sup>#</sup> ±0.62	12.25±0.69
EtCO <sub>2</sub> during Xe anesthetizing, mmHg	44.74 <sup>#</sup> ±0.88	42.13±0.96	39.64 <sup>#</sup> ±0.47	39.75±0.7

**Note.** <sup>\*</sup> — between-stage difference  $P \leq 0.05$ ; <sup>#</sup> — between-group difference  $P \leq 0.05$ .

**Примечание.** TV — ДО; on the denitrogenisation stage — на этапе денитрогенизации; during ... anesthetizing — на этапе анестезии. <sup>\*</sup> — различия между этапами ( $p \leq 0,05$ ); <sup>#</sup> — различия между группами ( $p \leq 0,05$ ).





Таблица 4. Изменения гемодинамики на основных этапах анестезии ( $M \pm m$ ).Table 4. Hemodynamic changes at main stages of anesthesia ( $M \pm m$ ).

Parameters	Type of anesthesia	Values of parameters at the anesthesia stages						
		Before anesthesia	Induction to anesthesia	Denitrogenisation stage	Wash-in phase Xe	Skin incision	The main stage of anesthesia	The end of anesthesia
HR	Xe <sub>young</sub>	131.17±3.85	117.07±3.47*	105.92±2.04*	101.89±2.25*#	101.57±2.59*	99.03±3.1*	120.35±4.8*
	Xe <sub>senior</sub>	104.06±3.42	99.07±2.66	86.6±3.07*	79.4±4.62*	79.93±4.62*	81.2±4.07*	103.47±5.45
	Xe+Sev <sub>young</sub>	127.55±5.20	120.91±4.93	102.55±4.55*	91.64±4.05*#	92.36±3.76*	90.09±3.63*#	117.27±7.95
	Xe+Sev <sub>senior</sub>	107.75±9.52	106.62±7.5	95.75±7.91*	86.1±7.8*	86.25±7.8*	81.37±7.93*	110.62±9.4
MAP	Xe <sub>young</sub>	83.14±1.82	66.64±1.97*	68.92±2.23*	61.78±1.99*	61.71±2.27*	64.92±2.2*	77.35±1.90*
	Xe <sub>senior</sub>	85.4±3.81	72.0±3.46*	70.33±3.0*#	69.8±2.79*	67.9±2.55*	72.2±1.7*	86.06±2.89
	Xe+Sev <sub>young</sub>	77.00±3.74	63.55±2.16*	60.73±4.65*	64.55±2.11*	60.82±2.00*	60.71±2.68*	69.00±2.19
	Xe+Sev <sub>senior</sub>	81.0±4.82	66.62±3.75*	59.75±2.31*#	63.37±2.93*	67.5±2.32*	66.37±2.43*	83.5±4.3
SVI	Xe <sub>young</sub>	33.34±1.97	37.51±2.19	41.83±2.65	48.6±3.26*	51.01±4.23*	55.93±5.84*	49.12±5.38*
	Xe <sub>senior</sub>	39.02±5.11	38.63±4.6	40.04±5.19	49.34±6.54*	53.53±6.36*	51.18±5.66*	46.65±5.8*
	Xe+Sev <sub>young</sub>	41.20±5.70	34.52±3.85	35.68±3.48	45.60±4.70	48.51±5.46*	52.25±4.11*	52.14±5.78*
	Xe+Sev <sub>senior</sub>	37.85±5.45	33.7±3.38	30.0±2.08	37.38±3.53	41.37±3.17	42.71±3.3	45.8±5.3
CI	Xe <sub>young</sub>	4.05±0.23	4.31±0.26	4.42±0.30	4.75±0.38	4.87±0.42	5.12±0.5*	5.63±0.6*
	Xe <sub>senior</sub>	3.69±0.4	3.54±0.38	3.43±0.37	3.77±0.43	4.25±0.45	4.07±0.43	4.68±0.49*
	Xe+Sev <sub>young</sub>	4.43±0.43	4.10±0.38	3.63±0.29	4.22±0.34	4.29±0.34	4.72±0.41	5.69±0.67*
	Xe+Sev <sub>senior</sub>	3.50±0.31	3.22±0.29	2.77±0.27	3.21±0.30	3.59±0.21	3.96±0.4	4.53±0.45*
PRV	Xe <sub>young</sub>	2351±156	1984±154	2012±158	1708±150*	1711±154*	1659±120*	1850±174*
	Xe <sub>senior</sub>	1785±169	1661±162	1620±167	1582±167	1427±159*	1501±168	1551±130
	Xe+Sev <sub>young</sub>	2211±210	1981±155	1902±125	1991±177	1899±177	1731±118	1822±187
	Xe+Sev <sub>senior</sub>	1897±199	1612±136	1842±167	1729±105	1623±56	1640±70	1795±188

**Note.** \* — significant difference of variables compared with baseline values  $P \leq 0.05$ ; # — between-group difference on the similar stages ( $P \leq 0.05$ ).

**Примечание.** At the anesthesia stages — на этапах анестезии; type — вид; before — до; induction to — индукция; denitrogenisation stage — денитрогенизация; wash-in phase — насыщение; skin incision — кожный разрез; the main stage — основной этап; the end — окончание; HR — ЧСС; MAP — АДср; SVI — УИ; CI — СИ; PRV — ОПСС. \* — достоверность различий с исходными значениями ( $p \leq 0.05$ ); # — достоверность различий между группами на аналогичных этапах ( $p \leq 0.05$ ).

незначительно превысил их. Также в этой группе отмечали рост АДср. и СИ от значений предыдущего этапа. Таким образом, повышение УИ позволило скомпенсировать относительную брадикардию и гипотонию и привело к росту значений СИ во всех группах.

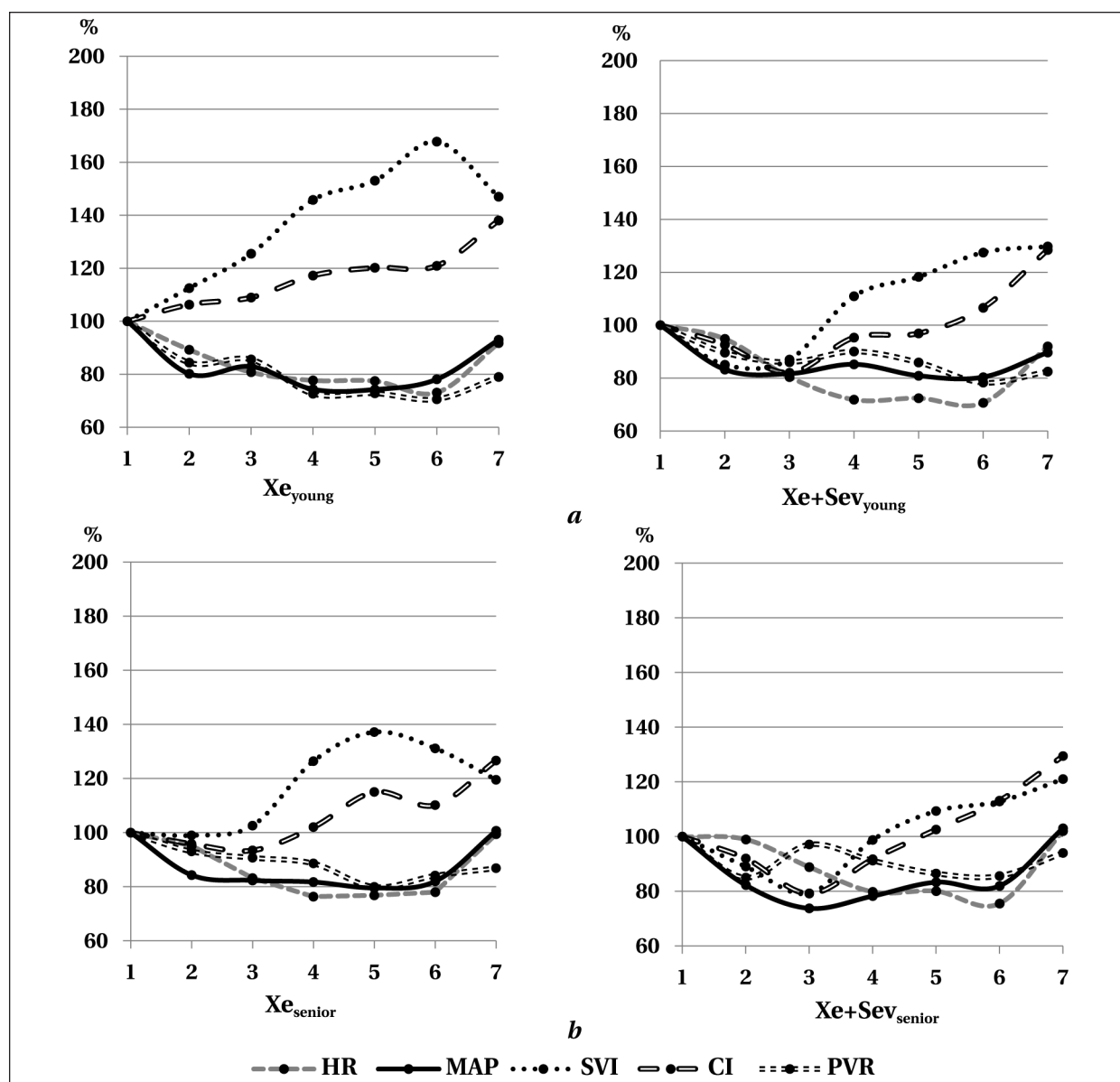
На этапе кожного разреза отмечали стабилизацию значений ЧСС и АДср. При этом продолжался рост УИ и СИ во всех группах больных, что объясняется кардиостимулирующим эффектом ксенона. В группе Xe+Sev этот эффект был не столь выражен. Однако и в концентрации 50% ксенон также устранял депрессию гемодинамики, вызванную эпидуральной блокадой, и повышал значения показателей производительности сердца до исходных.

Этап окончания анестезии и пробуждения пациентов характеризовался повышением ЧСС и АДср. до исходных значений. За счет повышения ЧСС значимо увеличился СИ. Таким образом, гемодинамический профиль этапа пробуждения характеризовался сохранением стабильной гемодинамики без тахикардии, гипертензии и периферического спазма. Гемодинамические профили различных видов анестезии с использованием ксенона у детей разных возрастных групп представили на рис.

Как видно из представленных графиков, ксенон обеспечивал стабильный гемодинамический профиль анестезии как в качестве единственного ингаляционного анестетика,

значительно longer: the time to reach 8 points Aldrette scale was  $7.11 \pm 0.61$  min. and the time to reach 10 points was  $11.18 \pm 0.79$  min ( $P \leq 0.05$ ). Sevoflurane in low concentration does not depress breathing and thus does not prolong time till extubation. But since it has higher gas/blood solubility index as compared to xenon, elimination of the former from the body occurs more slowly, which provided a longer and more smooth recovery of consciousness in the Xe+Sev patients.

Though the xenon association with the postoperative agitation syndrome is considered uncommon, we have repeatedly faced this adverse event in the early postoperative period when using xenon in practice. The intensity of this syndrome was estimated according to the Watcha scale [27]. The syndrome of postoperative agitation scoring 2 points and more was found in 6 patients (20%) of Xe group (1 of the elder subgroup and 5 of the younger one). Frequent postoperative agitation is probably due to the pre-existing cognitive and emotional disorders typical of CP. Abrupt awakening to clear consciousness may be stressful for such patients and provoke postoperative agitation. Recovery of consciousness in the Xe+Sev group occurred more slowly and postoperative sedation was more common, which explains the postoperative agitation syndrome being observed only in two patients of this group (10%). Postoperative sedation is responsible for smooth recovery of patients with CP and in this case may be regarded as a benefit.



Изменения гемодинамики при различных вариантах анестезии ксеноном у детей 3–8 (а) и 9–17 лет (b), % от исходных значений.

Hemodynamic changes during different types of xenon anesthesia in children 3–8 (a) and 9–17 years old (b), % of baseline ones.

Note. 1 — before anesthesia; 2 — induction to anesthesia; 3 — denitrogenisation stage; 4 — wash-in phase Xe; 5 — skin incision; 6 — the main stage of anesthesia; 7 — termination of anesthesia

Примечание. 1 — до анестезии; 2 — индукция; 3 — денитрогенизация; 4 — насыщение ксеноном; 5 — кожный разрез; 6 — основной этап; 7 — окончание анестезии; HR — ЧСС; MAP — АДср; SVI — УИ; CI — СИ; PVR — ОПСС.

так и в сочетании с севофлюраном. Кардиостимулирующий эффект ксенона способен компенсировать отрицательное воздействие эпидуральной блокады на гемодинамику.

#### Оценка восстановительного периода.

После окончания подачи ксенона и севофлюрана в контур НДА происходило быстрое восстановление самостоятельного дыхания и пробуждение пациентов. Время от прекращения подачи ингаляционных анестетиков до экстубации у больных группы Xe —  $3,1 \pm 0,4$  мин. Восстановление сознания до уровня 8 баллов по Aldrete —  $5,46 \pm 0,52$  мин, до 10 баллов —  $7,9 \pm 0,81$  мин. Про-

In the postoperative period, the postoperative vomiting (POV) was a common adverse effect. Antiemetic drugs involved in premedication could not fully prevent the vomiting. Postoperative vomit was uncommon among younger children, but was frequently seen in teenage girls, which corresponds to the data available [28]. The incidence of POV in groups with different types of anesthesia differed insignificantly: it was seen in 6 patients (20%) in the Xe group and 3 patients (15%) in the Xe+Sev group. Laryngospasm during extubation developed in 2 patients (6.6%) in the Xe group and in 1 patient (5%) in the Xe+Sev group.

буждение в группе Xe происходило сразу до ясного сознания, без эффекта остаточной седации.

В группе Xe+Sev время до экстубации практически не отличалось от времени в группе Xe и составило  $3,14 \pm 0,38$  мин. Пробуждение в этой группе происходило достоверно дольше: до 8 баллов по Aldrete за  $7,11 \pm 0,61$  мин, до 10 баллов — за  $11,18 \pm 0,79$  мин ( $p < 0,05$ ). Севофлюран в низких концентрациях не угнетает дыхание и, следовательно, не продлевает время до экстубации. Но за счет более высокого коэффициента растворимости газ/кровь севофлюрана его элиминация из организма происходит медленнее, чем элиминация ксенона, что обеспечило более длительное и плавное восстановление сознания в группе Xe+Sev.

Хотя ксенон характеризуется как анестетик, редко вызывающий синдром посленаркозной ажитации, в своей практике мы неоднократно сталкивались с этим неблагоприятным явлением раннего послеоперационного периода при использовании ксенона. Выраженность возбуждения оценивали по шкале Watcha [27]. В группе Xe синдром посленаркозного возбуждения с оценкой 2 и более балла отмечали у 6 пациентов (20%), из них 1 — в старшей подгруппе и 5 — в младшей. Частое посленаркозное возбуждение, вероятно, связано с исходными когнитивными нарушениями, которые присущи пациентам с ДЦП, в том числе расстройствами эмоциональной сферы. Резкое пробуждение до состояния практически ясного сознания может явиться стрессовым фактором для таких пациентов и спровоцировать посленаркозную ажитацию. Восстановление сознания в группе Xe+Sev происходило дольше, сохранялся эффект посленаркозной седации, поэтому синдром посленаркозного возбуждения отмечался лишь у двоих больных этой группы (10%). Для пациентов с ДЦП это скорее преимущество, чем недостаток, так как делает пробуждение более гладким.

В послеоперационном периоде частым неблагоприятным явлением был синдром послеоперационной рвоты. Несмотря на включение в премедикацию антиэметиков, полностью предотвратить развитие ПОТР не удалось. Это явление редко возникало у детей раннего возраста, и чаще отмечалась у девочек-подростков, что соответствует данным литературы [28]. Частота возникновения ПОТР в группах с различными видами анестезии отличалась незначительно: у 6 больных (20%) — в группе Xe и у 3 больных (15%) — в группе Xe+Sev. Ларингоспазм при экстубации возник у 2 больных (6,6%) — в группе Xe и у 1 пациента (5%) — в группе Xe+Sev.

Когнитивные функции оценивали у 13 больных из группы Xe и у 7 больных из группы

We estimated cognitive functions of 13 patients from the Xe group and 7 patients from the Xe+Sev group. Memory, attention and thinking indices were assessed as percentage of the age-appropriate normal values. Reduced indices of memory, attention and thinking with respect to the average age values were initially found in 12 patients (60%). The average deficiency of these highest mental functions was 28.1% (table 5).

On the first day of the postoperative period all the patients demonstrated increased exhaustion of attention and emotional lability. Productive operating time with the psychologist averaged  $17.25 \pm 0.42$  min. During the first day a non-significant rise in cognitive deficiency was noted based on a small decrease in memory indices in the Xe+Sev group and attention parameters in the Xe group of Xe. On Day 3 all the indicators of the cognitive status were nearly similar to the baseline, and thinking indexes in the Xe group exceeded the baseline ones by 4.2%, which was considered as minor reduction of cognitive deficiency. Meanwhile, the cognitive assessment in children with CP after combination anesthesia with sevofluran and epidural block showed considerable negative influence of this intraoperative anesthesia on postoperative cognitive functions [11]. Particularly, the overall cognitive deficiency was seen in 44.6% patients the morning after surgery. However, on Day 3 after the operation these abnormalities disappeared in 75% of patients, but persisted in 25% of them with the severity even superior to the baseline.

The data obtained in neuropsychological testing indicate no neurotoxic properties of xenon both as a single anesthetic agent and in combination with sevoflurane.

## Conclusion

The use of xenon as part of combined anesthesia in children with CP provides stable hemodynamic parameters during the entire intervention, quick recovery of consciousness, and does not affect the cognitive functions. The cardiovascular effect of xenon compensates the negative hemodynamic effect of epidural block. However, anesthesia with xenon has some disadvantages. Analgetic effect of xenon is insufficient in pediatric anesthesia. When using xenon in the respiratory mix it is difficult to ensure normal ventilation in younger children and proper respiratory monitoring. In our study the following undesirable effects of xenon anesthesia in the recovery period were noted: post-extubation laryngospasm, postoperative agitation syndrome, postoperative nausea and vomiting. High xenon consumption in the absence of specialized anesthesia equipment leads to a significant increase in cost of anesthesia.

The combination of xenon with low concentrations of sevoflurane enhances the analgesic component of anesthesia, makes mechanical ven-

**Таблица 5. Динамика когнитивной дисфункции.**  
**Table 5. Cognitive dysfunction dynamics.**

The functions	Deficiency from age-appropriate normal value (%)					
	Before surgery		The 1 <sup>st</sup> day after surgery		The 3 <sup>rd</sup> day after surgery	
	Xe	Xe+Sev	Xe	Xe+Sev	Xe	Xe+Sev
Attention	36.8*	38.1	46.1*	41.4	36.7	39.3
Thinking	26.5	25.4	28.5	30.9	22.3	25.1
	22.0	20.1*	27.1	31.9*	21.9	22.0
Summary cognitive defisency, %	28.4	27.8	33.9	34.7	26.9	28.8

**Note.** \* — no differences were found between the groups and stages ( $P>0.05$ ).

**Примечание.** \* — отличий между группами и этапами не выявили ( $p>0,05$ ).

Xe+Sev. Исследовали показатели памяти, внимания и мышления в процентах от возрастной нормы. У 12 пациентов (60%) исходно отмечали снижение показателей памяти, внимания и мышления относительно средних возрастных показателей. В среднем дефицит этих высших психических функций составил 28,1% (табл. 5).

В послеоперационном периоде у всех пациентов в первые сутки отмечали повышенную истощаемость внимания и психоэмоциональную лабильность. Продуктивное время работы с психологом составило в среднем  $17,25\pm 0,42$  мин. В течение первых суток отмечали небольшое, статистически малозначимое нарастание когнитивного дефицита, проявившегося в незначительном снижении показателей памяти в группе Xe+Sev и внимания в группе Xe. На третьи сутки все показатели когнитивного статуса практически не отличались от исходных, а показатели мышления в группе Xe превышали исходные на 4,2%, что привело к незначительному уменьшению когнитивного дефицита. В свою очередь, исследования когнитивных функций, проведенные у детей с ЦП после сочетанной анестезии на основе севорана и эпидуральной блокады, показали значительное отрицательное влияние этой схемы интраоперационного обезболивания на послеоперационные когнитивные функции [11]. В частности, общий когнитивный дефицит наутро после операции составлял 44,6%, однако на третьи сутки после операции у 75% больных выявленные нарушения перестали определяться, но у 25% пациентов нарушения сохраняли выраженный характер, превышая исходный уровень.

Таким образом, данные, полученные в результате нейропсихологического тестирования, свидетельствуют об отсутствии нейротоксических свойств ксенона как в качестве единственного ингаляционного анестетика, так и в сочетании с парами севофлюрана.

### Заключение

Применение ксенона в составе сочетанной анестезии у детей с ЦП обеспечивает стабильную гемодинамику в течение всего вмешательства, быстрое восстановление сознания, отсут-

ствление более manageable и patient's awakening more smooth and comfortable.

Xenon-associated cardiac stimulation combined with sevoflurane provides stable hemodynamics throughout the surgery. Addition of sevoflurane reduces the incidence of adverse events in the postoperative period such as agitation, laryngospasm, nausea and vomiting. Combination of xenon and sevoflurane makes anesthesia cost-effective by reducing the xenon consumption. Xenon anesthesia in all studied applications did not significantly affect the cognitive function of patients with cerebral palsy.

Our data allow us to recommend xenon-based anesthesia for use in children with cerebral palsy.

ствие влияния анестезии на когнитивные функции. Кардиостимулирующие эффекты ксенона компенсируют отрицательное влияние эпидуральной блокады на гемодинамику. Тем не менее, анестезия ксеноном имеет и отрицательные стороны. Анальгетическая активность ксенона недостаточна для проведения анестезии у детей; при добавлении ксенона в газонаркологическую смесь возникают сложности в обеспечении нормовентиляции у детей младшей возрастной группы и искажаются данные респираторного мониторинга. При применении ксенона отмечали следующие нежелательные эффекты анестезии в посленаркозном периоде: постэкстубационный ларингоспазм, синдром посленаркозной ажитации, послеоперационная тошнота и рвота. Высокий расход ксенона при отсутствии специализированной наркозной аппаратуры приводит к значительному удорожанию стоимости анестезии.

Сочетание ксенона с низкими концентрациями паров севофлюрана способствует усилению анальгетического компонента анестезии, делает ИВЛ более управляемой, а пробуждение гладким и комфортным для пациента. Кардиостимулирующие свойства ксенона в сочетании с севофлураном позволяют обеспечить стабильную гемодинамику на протяжении всего оперативного вмешательства. Кроме того, добавление паров севофлюрана уменьшает частоту развития нежелательных явлений посленаркозного периода: ажитации, ларинго-

спазма, тошноты и рвоты, делает анестезию более экономичной за счет снижения расхода дорогостоящего анестетика ксенона. Ксенон-анестезия во всех исследованных вариантах ее применения не оказывала значимого

влияния на когнитивные функции пациентов с церебральным параличом.

Полученные данные показали перспективность применения анестезии на основе ксенона у детей с церебральным параличом.

#### Литература

1. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л., Виноградов А.В., Вайнштейн Д.П., Шагурин Р.В. Анестезия при хирургическом лечении у больных с церебральным параличом (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 7 (2): 41–46.
2. Айзенберг В.Л., Диордиев А.В., Салмаси К.Ж. Реакции центральной гемодинамики на физическую нагрузку больных с детским церебральным параличом как возможность выбора способа анестезии и прогнозирования ее течения. *Анестезиология и реаниматология*. 2009; 1: 14–17.
3. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л. Коррекция гемодинамики у детей с церебральным параличом, оперированных в условиях общей и комбинированной эпидуральной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 1: 10–13.
4. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
5. Corcoran T., Rhodes J.E., Clarke S., Myles P.S., Ho K.M. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012; 114 (3): 640–651. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb. PMID: 22253274
6. Liu J., Rossaint R., Sanders R.D., Coburn M. Toxic and protective effects of inhaled anaesthetics on the developing animal brain: systematic review and update of recent experimental work. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31 (12): 669–677. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000073. PMID: 24922049
7. Lei X., Guo Q., Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6772–6799. DOI: 10.3390 / ijms13066772. PMID: 22837663
8. Flick R.P., Katusic S.K., Colligan R.C., Wilder R.T., Voigt R.G., Olson M.D., Sprung J., Weaver A.L., Schroeder D.R., Warner D.O. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov; 128 (5): e1053–61. DOI: 10.1542/peds.2011-0351. PMID: 21969289
9. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (1): i61–i68. DOI: 10.1093/bja/aeq302. PMID: 25862287
10. Silverstein J.H., Steinmetz J., Reichenberg A., Harvey P.D., Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology*. 2007; 106: 431–435. PMID: 17325500. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00006
11. Айзенберг В.Л., Загубера А.В., Диордиев А.В., Филиппова Н.Е. Нарушения когнитивных функций у детей с церебральным параличом, оперированных под сбалансированной регионарной анестезией. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2013; 2: 98–102.
12. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2016 Mar; 122 (3): 678–697. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750
13. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rütten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658
14. Буров Н.Е. Представления о механизме анестезиологических и лечебных свойств ксенона. *Анестезиология и реаниматология*. 2011; 2: 58–62.
15. Amer A.R., Oorschot D.E. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol*. 2018; 84: 5–10. PMID: 29887039. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009
16. Cattano D., Williamson P., Fukui K., Avidan M., Evers A.S., Olney J.W., Young C. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth.* 2008; 55 (7): 429–436. DOI: 10.1007/BF03016309. PMID: 18591700
17. Vizcaychipi M.P., Lloyd D.G., Wan Y., Palazzo M.G., Maze M., Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394. PMID: 22073162
18. Багаев В.Г., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И., Быков М.В., Сабина Т.С., Амчелавский В.Г., Пинелис В.Г. Изменения маркеров нейронального повреждения при анестезиях ксеноном и севофлураном у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18 (1): 25–29.
19. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008; 109: 782–789. PMID: 18946288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.

#### References

1. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L., Vinogradov A.V., Vajnshtejn D.P., Shagurin R.V. Surgical anesthesia in patients with cerebral palsy (review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; 7 (2): 41–46. [In Russ.].
2. Ajzenberg V.L., Diordiev A.V., Salmasi K.Zh. Central hemodynamic reactions to physical activity of patients with cerebral palsy as an opportunity to choose the method of anesthesia and predict its course. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2009; 1: 14–17. [In Russ.].
3. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L. Hemodynamic correction in children with cerebral palsy, operated on under conditions of general and combined epidural anesthesia. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2012; 1: 10–13. [In Russ.].
4. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O.Jr., Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper. Med. (Lond.)*. 2015; 4: 3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z. PMID: 25897397
5. Corcoran T., Rhodes J.E., Clarke S., Myles P.S., Ho K.M. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2012; 114 (3): 640–651. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318240d6eb. PMID: 22253274
6. Liu J., Rossaint R., Sanders R.D., Coburn M. Toxic and protective effects of inhaled anaesthetics on the developing animal brain: systematic review and update of recent experimental work. *Eur J Anaesthesiol*. 2014; 31 (12): 669–677. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000073. PMID: 24922049
7. Lei X., Guo Q., Zhang J. Mechanistic insights into neurotoxicity induced by anesthetics in the developing brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13 (6): 6772–6799. DOI: 10.3390 / ijms13066772. PMID: 22837663
8. Flick R.P., Katusic S.K., Colligan R.C., Wilder R.T., Voigt R.G., Olson M.D., Sprung J., Weaver A.L., Schroeder D.R., Warner D.O. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011 Nov; 128 (5): e1053–61. DOI: 10.1542/peds.2011-0351. PMID: 21969289
9. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105 (1): i61–i68. DOI: 10.1093/bja/aeq302. PMID: 25862287
10. Silverstein J.H., Steinmetz J., Reichenberg A., Harvey P.D., Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology*. 2007; 106: 431–435. PMID: 17325500. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00006
11. Ajzenberg V.L., Zagubera A.V., Diordiev A.V., Filippova N.E. Cognitive impairment in children with cerebral palsy, operated on under balanced regional anesthesia. *Rossiiskij vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2013; 2: 98–102. [In Russ.].
12. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2016 Mar; 122 (3): 678–697. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750
13. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rütten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658
14. Burov N.E. Ideas about the mechanism of anesthetic and therapeutic properties of xenon. *Anesthesiol. Reanimatol.* 2011; 2: 58–62. [In Russ.].
15. Amer A.R., Oorschot D.E. Xenon combined with hypothermia in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a noble gas, a noble mission. *Pediatr Neurol*. 2018; 84: 5–10. PMID: 29887039. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.009
16. Cattano D., Williamson P., Fukui K., Avidan M., Evers A.S., Olney J.W., Young C. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth.* 2008; 55 (7): 429–436. DOI: 10.1007/BF03016309. PMID: 18591700
17. Vizcaychipi M.P., Lloyd D.G., Wan Y., Palazzo M.G., Maze M., Ma D. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice. *PLoS One*. 2011; 6 (11): e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394. PMID: 22073162
18. BagaeV.V.G., Arsen'eva E.N., Lukyanov V.I., Bykov M.V., Cabinina T.S., Amchelslavskij V.G., Pinelis V.G. Changes in markers of neuronal damage during anesthesia with xenon and sevoflurane in children. *Rossiiskij pediatričeskij zhurnal*. 2015; 18 (1): 25–29. [In Russ.].
19. Luo Y., Ma D., Jeong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*. 2008; 109: 782–789. PMID: 18946288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88.
20. Diordiev A.V., Ajzenberg V.L., Yakovleva E.S. Anesthesia in patients with cerebral palsy. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2015; 3: 33–40. [In Russ.].

20. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л., Яковлева Е.С. Анестезия у больных с церебральным параличом. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015; 3: 33–40.
21. Kranke P., Eberhart L.H., Toker H., Roewer N., Wulf H., Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 2007; 105 (6): 1592–1597. DOI: 10.1213/01.ane.0000287816.44124.03. PMID: 18042855
22. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1069–1072. PMID: 10320170. DOI: 10.1097/0000539-199905000-00018
23. Preckel B., Weber N.C., Sanders R.D., Maze M., Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105 (1): 187–197. PMID: 16810011. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00029
24. Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее. *Клиническая практика*. 2011; 2: 3–11.
25. Багаев В.Г., Девякин Е.В., Амчелавский В.Г., Потанов В.Н., Боярский С.Н. Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (1): 72–76.
26. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996 Feb; 76 (2): 179–185. PMID: 8777094. DOI: 10.1093/bja/76.2.179
27. Nair S., Wolf A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. *BJA Education*, 18 (1): 30e33 (2018). DOI: 10.1016/j.bjae.2017.07.001
28. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Autumn 2016. <https://www.apagbi.org.uk>
29. Kranke P., Eberhart L.H., Toker H., Roewer N., Wulf H., Kiefer P. A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children. *Anesth Analg*. 2007; 105 (6): 1592–1597. DOI: 10.1213/01.ane.0000287816.44124.03. PMID: 18042855
30. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg*. 1999; 88 (5): 1069–1072. PMID: 10320170. DOI: 10.1097/0000539-199905000-00018
31. Preckel B., Weber N.C., Sanders R.D., Maze M., Schlack W. Molecular mechanisms transducing the anesthetic, analgesic, and organ-protective actions of xenon. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105 (1): 187–197. PMID: 16810011. DOI: 10.1097/0000542-200607000-00029
32. Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее. *Клиническая практика*. 2011; 2: 3–11.
33. Багаев В.Г., Девякин Е.В., Амчелавский В.Г., Потанов В.Н., Боярский С.Н. Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (1): 72–76.
34. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 1996 Feb; 76 (2): 179–185. PMID: 8777094. DOI: 10.1093/bja/76.2.179
35. Nair S., Wolf A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. *BJA Education*, 18 (1): 30e33 (2018). DOI: 10.1016/j.bjae.2017.07.001
36. Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Autumn 2016. <https://www.apagbi.org.uk>

Поступила 24.06.19

Received 24.06.19

### Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала:

[www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)