



Количественная оценка эффекта амнезии и глубины угнетения сознания при терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси

И. А. ЛИСИЧЕНКО¹, В. Г. ГУСАРОВ¹, Б. А. ТЕПЛЫХ¹, Н. В. ЧАЯНОВ², М. Н. ЗАМЯТИН¹

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

²ООО «АТЕС МЕДИКА софт», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Информация о частоте интранаркозного пробуждения во время анестезии ксеноном в литературе не встречается. Это может быть связано с амнезией, предупреждающей воспоминания у пациентов при наступлении эпизода интранаркозного пробуждения.

Цель исследования: определить концентрацию ксенона в ксенон-кислородной смеси, при ингаляции которой у 100% пациентов развивается амнезия на события во время ингаляции, и сопоставить с глубиной угнетения сознания по шкале Kugler.

Материалы и методы: включены 34 пациента с хроническим нейрогенным болевым синдромом, которым проведено 111 ингаляций по 20 мин с концентрацией ксенона до 50%. Проводили оценку амнезии, ЭЭГ-мониторинг, оценку боли по визуально-аналоговой шкале.

Результаты. Амнестический эффект развивался у 100% пациентов при концентрации ксенона 45%. При ингаляции в концентрациях до 50% изменения ЭЭГ не превысили D1 по шкале Kugler. Снижение BIS не достигло уровня глубокой седации (Me 96,2%) при концентрации ксенона 50%. Снижение боли по визуально-аналоговой шкале составило ≈ 60%.

Выводы. Ингаляции ксеноном вызывают преходящую конградную амнезию при концентрации от 45%. Точность показаний BIS-мониторинга может быть снижена при использовании ксенона в моноварианте. Ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях до 50% показали хорошие анальгетические свойства в рамках проведения сочетанной терапии хронического болевого синдрома.

Ключевые слова: ксенон, интраоперационное пробуждение, амнезия, электроэнцефалография, ЭЭГ, анестезия, безопасность

Для цитирования: Лисиченко И. А., Гусаров В. Г., Теплых Б. А., Чайанов Н. В., Замятин М. Н. Количественная оценка эффекта амнезии и глубины угнетения сознания при терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 19-27. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-19-27

Assessment of Amnesic Effect and the Depth of Hypnosis During Therapeutic Inhalation of Xenon-Oxygen Mixture

I. A. LISICHENKO¹, V. G. GUSAROV¹, B. A. TEPLYKH¹, N. V. CHAYANOV², M. N. ZAMYATIN¹

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

²ATES MEDICA Soft, Moscow, Russia

ABSTRACT

The current literature lacks data on the incidence of intraoperative awakening during xenon anesthesia. This could be due to amnesia preventing memories of the intraoperative awakening.

The objective: to determine the concentration of xenon in the xenon-oxygen mixture, which causes amnesia for events during inhalation in 100% of patients, and to make correlations with the depth of hypnosis as per Kugler scale.

Subjects and Methods: 34 patients with chronic neurogenic pain who received 111 20-minute inhalations with concentration of xenon up to 50% were included in the study. Amnesia evaluation, EEG monitoring, and pain assessment on a visual analog scale (VAS) were performed.

Results. Amnesic effect developed in 100% of patients at xenon concentration of 45%. On inhalation of xenon at concentrations of up to 50%, EEG changes did not exceed D1 grade on Kugler scale. The decrease in bispectral index (BIS) did not reach the level of deep sedation (Me 96.2%) at xenon concentration of 50%. The decrease in pain on VAS was approximately 60%.

Conclusions. Xenon inhalations cause transient congradic amnesia at concentrations of 45% or more. The accuracy of the BIS monitoring readings may be reduced when using xenon in a monovariant. Inhalations of xenon-oxygen mixture in concentrations up to 50% showed good analgesic properties in the framework of combined therapy of chronic pain syndrome.

Key words: xenon, intraoperative awakening, amnesia, electroencephalography, EEG, anesthesia, safety

For citations: Lisichenko I. A., Gusarov V. G., Teplykh B. A., Chayanov N. V., Zamyatin M. N. Assessment of amnesic effect and the depth of hypnosis during therapeutic inhalation of xenon-oxygen mixture. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 19-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-19-27

Для корреспонденции:

Лисиченко Иван Александрович
E-mail: lisichenko2007@yandex.ru

Correspondence:

Ivan A. Lisichenko
Email: lisichenko2007@yandex.ru

Эффективность ингаляций ксенон-кислородной смеси с целью коррекции различной терапевтической патологии известна и описана в работах многих авторов. Минимальной альвеолярной концентрацией ксенона, по данным литературы, считается концентрация от 63 до 71% [11, 14]. В концентрациях от 25 до 50% ксенон обладает анальгетиче-

ским, антигипоксическим, иммуностимулирующим, кардиопротективным, нейропротективным, антистрессовым эффектами, в более высоких концентрациях применяется также для проведения общей анестезии при оперативных вмешательствах [3, 5, 9]. При ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях 30–50% сохраняются спонтанное

дыхание, ответ на звуковой и болевой раздражитель, частью авторов описывается преходящая амнезия без указания точного момента ее возникновения [3]. Необходимо обратить внимание, что информация о частоте интранаркозного пробуждения во время анестезии ксенонком в литературе практически не встречается. Возможно, это связано с тем, что амнезия, описываемая рядом авторов, может являться эффектом, предупреждающим воспоминания у пациентов при наступлении эпизода интранаркозного пробуждения, который остается нераспознанным анестезиологом в результате применения миорелаксантов или других препаратов, применяемых во время анестезии и оказывающих дополнительное влияние на уровень угнетения сознания (наркотические анальгетики, бензодиазепины) [2]. Точных данных о концентрации ксенона, при которой развивается преходящая амнезия, в мировой литературе обнаружить не удалось.

Цель исследования: определить концентрацию ксенона в ксенон-кислородной смеси, при ингаляции которой у 100% пациентов развивается амнезия на события во время ингаляции, и сопоставить с глубиной угнетения сознания по шкале Kugler.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (далее – Центр) проведено проспективное открытое когортное исследование. Период исследования составил 1 год 7 мес. (01.2019 г. – 08.2020 г.). Когорта пациентов: больные, страдающие хроническим нейрогенным болевым синдромом различного генеза и имеющие показания к терапевтической ингаляции ксенон-кислородной смеси в составе сочетанной терапии на основании рекомендации невролога.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Центра (протокол заседания № 11 от 26.11.2018 г.) и проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Синхронизация интраоперационных записей и экспертный анализ параметров БИС-монитора глубины угнетения сознания, сигналов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) при проведении общей анестезии».

Критерии включения:

- Наличие показаний к лечебной ингаляции ксенон-кислородной смеси у пациентов с хроническим болевым синдромом в составе сочетанной терапии.
- Успешное прохождение нейропсихологического теста для определения снижения когнитивной функции Mini-Cog (результат 3 балла и выше).
- Отсутствие в анамнезе заболеваний и операций, которые могли бы изменять амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ (острое нарушение мозгового кровообращения с сохраняющимся неврологическим дефицитом, эпилепсия, новообразования головного мозга).

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин различного генеза).
- Наличие в анамнезе заболеваний, приводящих к повышению внутричерепного давления (новообразования головного мозга, черепно-мозговая травма, гидроцефалия различного генеза).
- Пациенты, степень угнетения сознания которых при ингаляции ксенон-кислородной смеси достигнет Ramsay IV (сон), будут исключены из учета статистических данных при оценке ЭЭГ и амнезии.
- Беременность.

На основании критериев включения и невключения в исследование вошло 34 пациента, которым проведено всего 111 ингаляций. Набор в группу исследования проходил последовательно в хронологическом порядке в соответствии с дизайном и задачами исследования.

Методика проведения ингаляций. Всем пациентам в рамках терапии хронического болевого синдрома был назначен курс ингаляций в количестве 5 сеансов. Ингаляции проводили в тихой комнате, без источников прямого яркого света, в положении лежа, с закрытыми глазами.

Для ингаляции использовали ксенон медицинский (ООО «АКЕЛА-Н», Россия), процедуру проводили по закрытому контуру с применением наркозно-дыхательного аппарата Felix Dual (Air Liquide Medical Systems, Франция), для дыхания использовали герметично-фиксированную лицевую маску индивидуального размера (NovaStar, Dräger, Германия).

Для соблюдения баланса между терапевтической эффективностью и безопасностью применения метода в амбулаторных условиях в исследовании применяли ингаляции с концентрацией ксенона до 50% включительно с продолжительностью не более 20 мин.

После денитрогенизации 100%-ным кислородом в течение 5 мин начиналась подача ксенон-кислородной смеси в соотношении 70/30 с потоком 1 л/мин до достижения концентрации ксенона на вдохе 50% или прекращения контакта пациента с исследователем. Во время всей процедуры проводили контроль сатурации артериальной крови кислородом (SpO₂) и ЭКГ.

В исследовании под термином «амнезия» понимали конградную амнезию – выпадение воспоминаний, ограничиваемое только периодом нарушенного сознания во время ингаляции ксенон-кислородной смеси. В качестве внешнего раздражителя, который должен был запомнить пациент, использовали звуковой сигнал, иные раздражители (световые, болевые, температурные) в исследовании не применялись. В ходе проведения ингаляции ксенон-кислородной смеси (при достижении концентраций ксенона 30, 40, 45, 50%) пациентам с аудионесителем громкостью в 70 дБ, что соответству-

ет громкому разговору, воспроизводился хорошо знакомый звук (лай собаки, мяуканье кошки, крик петуха, звук будильника и так далее – для каждой концентрации отдельный звук). Задачей пациента было запомнить звук и сообщить его при опросе после окончания ингаляции и пробуждения. Данные заносили в опросник, разработанный на основании Монреальской когнитивной шкалы (MoCA). Для исключения забывания при повторных ингаляциях порядок и вид воспроизводимых звуков менялись исследователем без предупреждения пациента. С целью исключения избыточного уровня угнетения сознания (Ramsay IV–V) при достижении концентраций ксенона, кратных 5 (20, 25, 30, 35, 40 и т. д.), пациенту громко задавали вопрос: «Вы меня слышите?», при положительном результате задачей пациента было согнуть руку в локте и затем опустить ее обратно на кушетку; при отсутствии контакта уровень угнетения сознания расценивали как избыточный и подачу ксенона прекращали. Осложнений, связанных с избыточным угнетением сознания, в ходе исследования не зарегистрировано.

В течение всей процедуры также проводили регистрацию ЭЭГ с помощью шлема с гелевыми электродами в соответствии с международной «системой 10–20%» и международным стандартом International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology от стандартных фронтальных (F), центральных (C), темпоральных (T), парietальных (P) и окципитальных (O) отведений с автоматическим подавлением артефактов. В процессе записи оцифрованной ЭЭГ с помощью программы Neurotravel (Атес Медика Софт, Москва) расставляли метки начала и конца подачи ксенона,

процентный состав ксеноновой смеси. После ингаляции (ретроспективно) данные ЭЭГ подвергали преобразованию в процентный состав ритмов на разных этапах анестезии при помощи программного обеспечения Axes Graphics (Атес Медика Софт, Москва) и анализу сертифицированным специалистом.

Для оценки глубины угнетения сознания при расшифровке ЭЭГ использовали шкалу Kugler (табл. 1). Эта шкала была предложена в 1981 г. для визуальной оценки угнетения сознания по ЭЭГ, стадии шкалы разделены на 16 этапов в зависимости от преобладания разновидности паттерна ЭЭГ на момент снятия сигнала [12].

С целью соблюдения этических аспектов исследования, оценки эффективности терапии хронического болевого синдрома, уменьшения влияния на изменения ЭЭГ, в соответствии с условиями критериев включения, пациентам разрешали не отменять препараты, входящие в комплексную программу лечения хронического болевого синдрома, в отношении которых нет данных литературы о влиянии на спонтанную активность ЭЭГ (ибупрофен, кетопрофен). Также пациентам было разрешено принимать лекарственные средства, потенциально меняющие активность ритмов ЭЭГ с максимальным учетом периода полувыведения ($T_{1/2}$) перед ингаляцией. Это касалось прегабалина ($T_{1/2}$ – 6,3 ч), который увеличивает активность θ -ритма и не влияет на α - и δ -активность, габапентина ($T_{1/2}$ – 5–7 ч) – увеличивает α -активность, не влияя на θ - и δ -ритмы, дулоксетина ($T_{1/2}$ – 12 ч) – уменьшает α -активность без влияния на θ - и δ -ритмы [13]. Перед началом и после окончания ингаляции оценивали интенсивность болевого синдрома на основании визуаль-

Таблица 1. Шкала Kugler

Table 1. Kugler scale

Клиническая стадия анестезии	Визуальное описание эксперта	№ стадии
Бодрствование	A0: бодрствование; преобладание альфа-ритма (α -ритм), низкие бета (β), тета (θ), дельта (δ)	0
	A1: бодрствование с незначительной седацией; α -ритм $\leq 15\%$ θ -ритма, θ растёт, низкий δ , β	1
	A2: α -волны низкие и редкие, θ -ритм $\leq 30\%$	2
Сонливость	B0: сонливость – поверхностная седация; θ -волны $\leq 30\%$ совместно с низкими α , β , δ	3
	B1: умеренные θ -волны и возрастающая амплитуда δ , β	4
	B2: появление вертексных волн, умеренный θ , низкий δ	5
Неглубокий сон, седация	C0: поверхностный сон; диффузный возрастающий θ , возрастающий δ -ритм; низкий β в затылочных каналах и К-комплексы после сенсорной стимуляции	6
	C1: учащенный α -ритм («сонные веретена») К-комплексы, низкий δ	7
	C2: частые β (лобный), височные приходящие нарастающие δ -волны, низкие К-комплексы	8
Сон средней глубины, небольшое корковое подавление	D0: умеренно глубокий сон; δ -волны $\leq 30\%$, уменьшающиеся β , редкие К-комплексы	9
	D1: высокие δ -волны $\leq 50\%$, низкий β , умеренный θ	10
	D2: преобладающие медленные δ -волны $\leq 80\%$, низкие θ , β	11
Глубокий сон, умеренное корковое подавление	E0: очень глубокий сон: замедление 2–3/сек δ -увеличивается, 100–300 μV , нет К-комплексов	12
	E1: замедление 1–3/сек δ -растет, 100–400 μV , нет К-комплексов	13
	E2: продолжается замедление 0,5–3/сек δ -волны, 100–400 μV , нет К-комплексов	14
Очень глубокий сон, тотальное корковое подавление, кома	F: кома. Двусторонняя депрессия, нерегулярные волны 0,5–3/сек, δ -растет 100–400 μV с наложениями 7–9/сек сериями 20–80 μV и ускорения 12–14/сек серии по 10–30 μV	15

но-аналоговой шкалы боли (ВАШ) по 10-балльной шкале, где 0 (отсутствие боли), 1–3 (слабая боль), 4–6 (умеренно-сильная боль), 7–9 (очень сильная боль), 10 (нестерпимая боль). Безусловно, существуют и другие разновидности шкал для определения боли, такие как опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), краткий опросник боли Brief Pain Inventory (BPI), шкала Critical-Care Pain Observation Tool (CROT) – оценивает невербальные эквиваленты боли. Однако шкала ВАШ, применяемая в нашем исследовании, – это простая, эффективная и минимально обременительная для больного методика, которая хорошо коррелирует с другими достоверными тестами, она определяет только интенсивность боли, не предоставляя информации о качественных характеристиках, что не входило в задачи исследования. Преимуществом ВАШ является ее доступность для статистической обработки, пациенты легко овладевают шкалой, ее использование не вызывает трудностей, систематическое измерение боли с помощью ВАШ дает наглядную картину динамики боли и эффективности проводимого лечения, тогда как альтернативные шкалы часто громоздки, требуют до 15 мин на заполнение пациентом, что может вызывать психологическое отторжение и затруднять использование данных шкал в повседневной клинической практике.

Так как ингаляции проходили ежедневно, включая выходные и праздничные дни, динамику интенсивности болевого синдрома оценивали при следующем визите.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica version 10.0. Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q₁; Q₃) или 95%-ного доверительного интервала (95%-ного ДИ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов) *n* (%). Для определения статистической значимости различий групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна – Уитни. С целью изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и индекс детерминации (R²). Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты

Характеристика включенных пациентов представлена в табл. 2.

Всего было проведено 111 ингаляций у 34 пациентов, полный курс из 5 предложенных ингаляций выполнила половина пациентов – 17 человек. У остальных пациентов причиной отказа от после-

Таблица 2. Характеристика пациентов

Table 2. Description of the patients

Переменная	Значение переменной
Женщины, <i>n</i> (%)	25 (74)
Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	50,5 (36;65)
Масса тела, кг Me (Q ₁ ; Q ₃)	69,5 (57;82)

Примечание: значение признаков представлено в виде Me и межквартильного интервала

дующих сеансов чаще всего служила тошнота после ингаляции, ее отметили 8 (23,5%) пациентов, особенно этот эффект был выражен после первой ингаляции, при дальнейших процедурах данные жалобы не отмечались. Другими причинами были дискомфорт вследствие головокружения при нарастании концентрации анестетика, который отметили 5 (14,7%) пациентов, а также личные незазванные причины – 4 (11,8%) пациента.

Следуя условиям критериев невключения, из статистической обработки удалены данные 4 пациентов, у которых уровень угнетения сознания достиг Ramsay IV (сон), что суммарно составило 13 ингаляций.

На основании данных, которые были получены при опросе пациентов после пробуждения, в соответствии с целью исследования установлено, что при концентрации ксенона 30% в дыхательной смеси амнезия развивалась у 33,3% пациентов, при 40% – у 79,1%, при концентрации ксенона 45% и выше у 100% пациентов выявлено развитие амнезии на происходящие во время сеанса ингаляции события.

При анализе динамики ритмов ЭЭГ в зависимости от прироста концентрации ксенона мы получили данные, представленные на рис. 1.

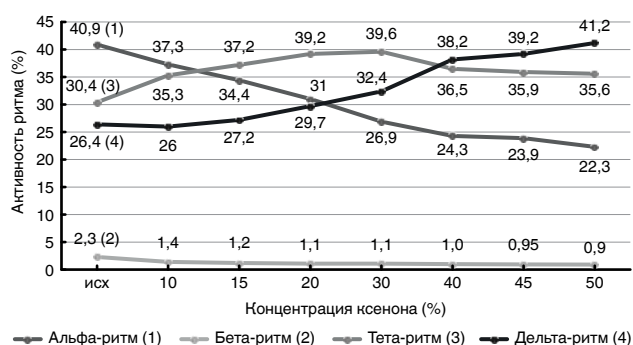


Рис. 1. Динамика изменений ритмов ЭЭГ

Fig. 1. EEG rhythms changes

Альфа-ритм – это ритм с частотой 8–13 Гц, характерен для состояния бодрствования, наибольшую амплитуду α -ритм имеет в состоянии спокойного расслабленного бодрствования, особенно при закрытых глазах в затемненном помещении. Альфа-активность считается нормальной, если она фиксируется с индексом не менее 50%. При повы-

шении уровня функциональной активности мозга (напряженное внимание, интенсивная психическая работа, чувство страха, беспокойство) амплитуда α -ритма уменьшается, с этим мы связываем умеренное снижение исходной величины α -ритма у наших пациентов перед ингаляцией (рис. 1).

Бета-ритм имеет частоту колебаний 14–35 Гц, его доля исходно не превышала 2,3%, после начала ингаляции активность β -ритма снижалась еще больше. В связи с незначительным представительством анализ β -ритма не имел научной ценности для нашей работы.

Тета-ритм (θ -ритм) – ритм с частотой от 4 до 8 Гц, увеличивает активности ритма данного спектра превосходит во время засыпания и дремоты (поверхностный сон), при дальнейшем увеличении степени угнетения сознания происходит постепенное замедление электрофизиологической активности мозга с замещением более медленным δ -ритмом.

Дельта-ритм (δ -ритм) – это медленно-волновой ритм с частотой 0,5–3,0 Гц. Повышение активности ритма связывают с увеличением уровня угнетения сознания, характерного для глубокого сна.

Вариации θ - и δ -ритмов ЭЭГ, BIS, уровни угнетения сознания по Kugler, выраженность амнезии в зависимости от концентрации ксенона представлены в табл. 3.

При анализе изменений ЭЭГ-активности во время ингаляции ксенон-кислородной смеси (рис. 1, табл. 3) видно, что α -активность показала уверенное снижение пропорционально увеличению концентрации ксенона в контуре пациента. Отмечается повышение θ -активности головного мозга с его пиком при 30%-ной концентрации ксенона в смеси: Me 39,61% (95%-ный ДИ 38,38; 40,27), с дальнейшим снижением и замещением более медленным δ -ритмом. Повышение активности δ -ритма показано на всех этапах ингаляции, однако выраженное увеличение активности отмечается при концентрациях от 30% ксенона в смеси Me 32,42% (95%-ный ДИ 29,69; 33,23), что соответствовало стадии D0 по шкале Kugler; амнезия при данной

концентрации отмечалась у 33,3% опрошенных пациентов. При концентрации 40% уровень δ -ритма Me 38,28% (95%-ный ДИ 36,45; 39,23) соответствовал стадии D1 по Kugler, доля пациентов с амнезией составила 79,1%. При концентрации ксенона 45% и выше изменения ЭЭГ соответствовали уровню D1 по шкале Kugler, а амнезия присутствовала у всех пациентов (100% случаев). Кроме того, при концентрации ксенона 45% все пациенты выполняли команды исследователя, однако после окончания ингаляции не могли вспомнить данный факт. Только 4 пациента (средний возраст $72,70 \pm 2,98$ года) при достижении концентрации 50% переставали выполнять команды исследователя вследствие засыпания, крайнее воспоминание у этих пациентов было при концентрации ксенона 40%, эти пациенты были исключены из анализа в соответствии с критериями включения/невключения. Необходимо отметить, что амнезия при 30% отмечалась у более молодых пациентов (7 человек) – средний возраст $46,40 \pm 16,84$ года.

Как видно из табл. 3, BIS-индекс отражал тенденцию к снижению, однако показатели уровня угнетения сознания, характерные для глубокой седации, не были достигнуты даже при высоких (до 50%) концентрациях анестетика. Проведенный корреляционный анализ по Спирмену на наличие зависимости между переменными δ -ритма и BIS-индекса показал значимую ($p < 0,001$) обратную корреляцию $r = -0,63$ (связь средней силы) с индексом детерминации $R^2 = 39\%$.

Данные, полученные при оценке анальгетической эффективности ингаляции ксенон-кислородной смеси у пациентов с хроническим болевым синдромом, представлены на рис. 2.

В результате анализа полученных данных видно, что пациенты, обращавшиеся за консультацией к врачу-неврологу и затем направленные для проведения ингаляций ксенон-кислородной смеси в рамках сочетанной терапии хронического болевого синдрома, исходно имели уровень боли по ВАШ Me 5 (95%-ный ДИ 4,72; 5,39) баллов (рис. 2).

Таблица 3. Сводная таблица показателей ритмов ЭЭГ, уровня угнетения сознания и наличия амнезии

Table 3. Summary table of parameters of EEG rhythms, the level of depression of consciousness and presence of amnesia

Концентрация ксенона (%)	Me θ -ритма (%)	95%-ный ДИ θ -ритма (%)	Me δ -ритма (%)	95%-ный ДИ δ -ритма (%)	Me BIS (%)	95%-ный ДИ BIS (%)	Уровень угнетения сознания по Kugler	Доля пациентов с амнезией (%)
Исх.	30,41	(30,09; 32,01)	26,42	(24,59; 26,79)	98,0	(97,45; 98,5)	-	-
10	35,32	(34,91; 36,62)	26,03	(25,13; 27,02)	97,5	(97,28; 98,01)	-	-
15	37,25	(36,56; 38,51)	27,24	(24,87; 28,78)	97,0	(96,54; 97,69)	-	-
20	39,23	(38,83; 40,91)	29,75	(27,02; 30,41)	97,0	(96,88; 97,34)	C2	0
30	39,61	(38,38; 40,27)	32,42	(29,69; 33,23)	97,0	(96,64; 97,19)	D0	33,3
40	36,54	(35,45; 37,21)	38,28	(36,45; 39,23)	96,5	(96,31; 96,82)	D1	79,1
45	35,91	(34,53; 36,78)	39,25	(37,42; 41,17)	96,3	(96,10; 96,63)	D1	100,0
50	35,62	(33,38; 36,42)	41,23	(40,16; 43,02)	96,2	(95,16; 96,64)	D1	100,0

Примечание: значение признаков представлено в виде Me и 95%-ного ДИ

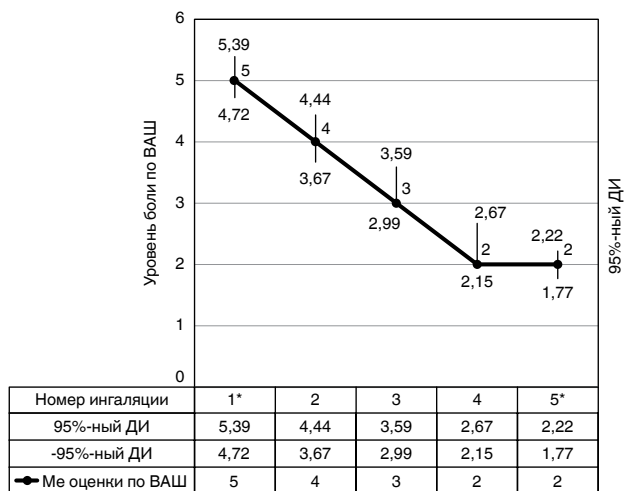


Рис. 2. Динамика показателей оценки уровня боли по ВАШ перед каждой ингаляцией ксенон-кислородной смеси

Fig. 2. Changes in the parameters assessing the level of pain according to VAS before each inhalation of xenon-oxygen mixture

Наиболее выраженный эффект анальгезии наступал сразу после ингаляции. Так, например, после первой ингаляции пациенты отмечали снижение оценки боли до Me 2 (95%-ный ДИ 1,57; 2,19) баллов по ВАШ, что составило ≈ 60%. Положительная динамика отмечена и при последующих ингаляциях, в среднем снижение уровня боли происходило на ≈ 55,3% сразу после ингаляции, в то же время «отскок» уровня боли перед следующей ингаляцией составил в среднем ≈ 54,1% в сравнении с уровнем ВАШ конца предыдущей ингаляции. Анальгетическая эффективность ингаляций ксенон-кислородной смеси в краткосрочной перспективе показала убедительный результат, снижение уровня боли по ВАШ без изменения дозировок, применяемых в сочетанной терапии лекарственных препаратов, перед заключительной пятой ингаляцией составило 60% от исходного, $p < 0,001$ (рис. 2). Оценка устойчивости анальгетического эффекта в среднесрочной перспективе не входила в задачи исследования.

Обсуждение

По данным рекомендаций Американской ассоциации анестезиологов (ASA) и результатов пятого аудиторского проекта Великобритании (NAP-5), среди факторов риска, увеличивающих возможность интранаркозного пробуждения, выделяют: использование миорелаксантов, тотальную внутривенную анестезию, экстренные хирургические вмешательства, кесарево сечение, кардиохирургические вмешательства, отказ от опиоидов во время индукции анестезии, сложную интубацию, ожирение пациента, эпизоды интранаркозного пробуждения в анамнезе, хроническое употребление этанола, опиоидов, бензодиазепинов, технические проблемы оборудования. Также в них описаны способы профилактики эпизодов интранаркозного пробужде-

ния и воспоминаний в интраоперационном периоде при выявлении таковых, все эти положения касаются галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (севофлуран, десфлуран) и внутривенных анестетиков (пропофол, тиопентал, кетамин), однако подобных данных, относящихся к ксенону, не описывается [10, 15].

Главной особенностью и основной целью нашего исследования стало определение концентрации ксенона, при которой у 100% пациентов развивается амнезия, защищающая пациентов в периоперационном периоде от негативных воспоминаний в случае возникновения эпизода интранаркозного пробуждения. В мировой литературе не удалось обнаружить данные, которые бы точно определяли минимальную концентрацию ксенона, достаточную для достоверного исключения воспоминаний. После проведения опроса пациентов и анализа полученных данных установлено, что амнезия у 100% опрошенных пациентов развивалась уже при концентрации анестетика 45%, данная концентрация ксенона в моноварианте соответствует изменениям ЭЭГ стадии D1 (сон средней глубины) по шкале Kugler и показателю BIS индекса 96%. Однако при данной концентрации ксенона все пациенты выполняли команды исследователя (сгибали руку в локте), но после окончания ингаляции не могли этого вспомнить. Необходимо отметить, что развитие амнезии соответствует 1-му уровню хирургической стадии эфирного наркоза по Гведелу (поверхностный наркоз), этот уровень является недостаточным для проведения болезненных процедур без применения дополнительного обезболивания и в практической деятельности не предполагает выполнение хирургических вмешательств при данной стадии наркоза [2].

По нашему мнению, во время общей анестезии ксенон анестезиологу необходимо учитывать эффект амнезии при определенной концентрации анестетика и не допускать снижения концентрации ниже минимально безопасных значений, даже с использованием препаратов, которые способны в сочетании оказывать дополнительное угнетающее влияние на уровень сознания. Необоснованное снижение концентрации ксенона интраоперационно в клинической практике может приводить к невыявленным эпизодам интранаркозного пробуждения, которые могут проявляться лишь отдельными гемодинамическими сдвигами, но приводить в дальнейшем к тяжелым психоэмоциональным расстройствам у пациентов.

Также одной из задач исследования было определение уровня по шкале Kugler на основании оценки активности ритмов ЭЭГ при ингаляции ксенон-кислородной смеси в монотерапии в концентрациях ксенона до 50%. Полученные данные показали, что изменения θ - и δ -ритмов при концентрации ксенона 30% соответствовали уровню D0 по шкале Kugler, при 40, 45, 50% уровень активности ЭЭГ был равен D1. Показатель BIS-индекса хоть и имел обратную корреляцию, но сила связи ($r=0,63$) и индекс детер-

минации $R^2 = 39\%$ показали, что точность показаний BIS при монотерапии ксеноном может быть снижена. Показатели прироста медленно-волновых ритмов ЭЭГ при ингаляции смеси показывают меньший прирост по сравнению с другой нашей работой, где оценивались похожие точки во время операции эндопротезирования коленного сустава при концентрациях ксенона до 65% [6]. Вероятно, меньший прирост медленно-волновых ритмов ЭЭГ у пациентов при ингаляции связан с разницей в возрастном аспекте в сравнении с пациентами при эндопротезировании коленного сустава (средний возраст составил 66,5 года), при ингаляции – 50,5 года, а также с применением адъювантных препаратов в интраоперационном периоде.

Достаточный анальгетический эффект в сочетанной терапии болевых синдромов, описанный ранее [1, 4, 7, 8], подтвердился и в нашем исследовании – снижение уровня боли по ВАШ составило в среднем 60% ($p < 0,001$).

Заключение

Амнестический эффект развивается у 100% включенных пациентов при концентрации ксенона на

вдохе от 45% без применения адъювантных препаратов, способных оказывать симульганное угнетающее влияние на уровень сознания. Данное явление должно учитываться в практической работе врачами для профилактики эпизодов интранаркозного пробуждения.

При проведении сеансов ингаляции ксенон-кислородной смеси в концентрациях до 50% включительно изменения ЭЭГ не превысили уровень D1 по шкале Kugler. Данная шкала может использоваться при оценке уровня угнетения сознания, но необходимо учитывать возрастные характеристики пациентов и изменения активности ЭЭГ.

Снижение показателя BIS-индекса не достигло уровня глубокой седации (Me 96,2; 95%-ный ДИ 95,16; 96,64) даже при концентрации ксенона 50%, что может свидетельствовать о низкой чувствительности показателей BIS при моноанестезии ксеноном ($r=0,63$, $R^2 = 39\%$).

Оценка уровня боли по ВАШ в рамках сочетанной терапии нейрогенного хронического болевого синдрома показала снижение с исходных Me 5 (95%-ный ДИ 4,72; 5,39) баллов до Me 2 (95%-ный ДИ 1,77; 2,22) баллов после пятой ингаляции, снижение составило $\approx 60\%$, $p < 0,001$.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Сарманаева Р. Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – Т. 4. – С. 48–57. doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57.
2. Буров Н. Е., Миронова И. И., Корниенко Л. Ю. и др. Клинические стадии и субъективные ощущения при ксеноновой анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 4. – С. 7–11.
3. Буров Н. Е., Молчанов И. В., Николаев Л. Л. Ксенон в медицине: прошлое, настоящее и будущее // Журнал Клиническая практика. – 2011. – № 2. – С. 3–11. год. ISSN: 2220–309.
4. Герасимова Ю. Ю., Ермаков М. А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и наркотических концентраций медицинского ксенона // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. – № 3 (18). – С. 21–24.
5. Гребенчиков О. А., Молчанов И. В., Шпичко А. И. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – № 9 (1). – С. 85–95. doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
6. Лисиченко И. А., Гусаров В. Г., Теплых Б. А. и др. Оценка глубины угнетения сознания ксеноном по шкале Kugler у пациентов пожилого и старческого возраста при эндопротезировании коленного сустава: проспективное открытое когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2022. – № 2. – С. 121–131. doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131.
7. Потиевская В. И., Шветский Ф. М., Сидоров Д. В. и др. Оценка влияния ксенона на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у онкологических пациентов: рандомизированное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 140–150. doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
8. Розенко Д. А., Шихлярова А. И., Попова Н. Н. и др. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптацион-

REFERENCES

1. Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Sarmanaeva R.R. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of Xenon in cancer pain therapy. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2020, vol. 4, pp. 48-57. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-48-57.
2. Burov N.E., Mironova I.I., Kornienko L.Yu. et al. Clinical stages and subjective sensations during xenon anesthesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 1993, no. 4, pp. 7-11. (In Russ.)
3. Burov N.E., Molchanov I.V., Nikolaev L.L. Xenon in medicine: past, present and future. *Journal Klinicheskaya Praktika*, 2011, no. 2, pp. 3-11. (In Russ.) ISSN: 2220-309.
4. Gerasimova Yu.Yu., Ermakov M.A. Neuroprotective effects of subnarcotic and narcotic concentrations of medical xenon. *Vestnik Soveta Molodykh Uchenykh i Spetsialistov Chelyabinskoy Oblasti*, 2017, no. 3 (18), pp. 21-24. (In Russ.)
5. Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., Shpichko A.I. et al. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2020, no. 9 (1), pp. 85-95. (In Russ.) doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
6. Lisichenko I.A., Gusarov V.G., Teplykh B.A. et al. Assessment of xenon-induced depth of hypnosis according to Kugler's scale in elderly and senile patients undergoing knee replacement surgery: a prospective open-label cohort study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2022, no. 2, pp. 121-131. (In Russ.) doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131.
7. Potievskaya V.I., Shvetskiy F.M., Sidorov D.V. et al. Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Saltanova*, 2021, no. 3, pp. 140-150. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
8. Rozenko D.A., Shikhlyarova A.I., Popova N.N. et al. Efficiency mark postoperative pain management and normalization of adaptation status in patients with reproductive system oncopathology. *Yuzhno-Rossiyskiy*

- ного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – № 2 (1). – С. 14–25. doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-2.
9. Шпичко А. И., Гребенчиков О. А., Молчанов И. В. и др. Кардиопротективные свойства ксенона // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – № 9 (2). – С. 264–272. doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
 10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104, № 4. – P. 847–864. doi: 10.1097/00000542-200604000-00031.
 11. Cullen S. C., Eger E. I. 2nd, Cullen B. F. et al. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane // *Anesthesiology*. – 1969. – Vol. 31, № 4. – P. 305–309. doi: 10.1097/00000542-196910000-00003.
 12. Kugler J. *Electroencephalographie in Klinik und Praxis* [Electroencephalography in clinics and practice]. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 1981.
 13. Malver L., Brokjaer A., Staahl C. et al. Electroencephalography and analgesics // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77, № 1. – P. 72–95. doi: 10.1111/bcp.12137.
 14. Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol. 94, № 4. – P. 611–614. doi.org/10.1097/00000542-200104000-00014.
 15. Pandit J., Andrade J., Bogod D. et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: protocol, methods and analysis of data // *Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1078–1088. doi: 10.1111/anae.12811.
 9. Shpichko A.I., Grebenchikov O.A., Molchanov I.V. et al. Cardioprotective properties of xenon. *Journal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch*, 2020, no. 9 (2), pp. 264–272. (In Russ.) doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
 10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*, 2006, vol. 104, no. 4, pp. 847–864. doi: 10.1097/00000542-200604000-00031.
 11. Cullen S.C., Eger E.I. 2nd, Cullen B.F. et al. Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*, 1969, vol. 31, no. 4, pp. 305–309. doi: 10.1097/00000542-196910000-00003.
 12. Kugler J. *Electroencephalographie in Klinik und Praxis* [Electroencephalography in clinics and practice]. 3rd ed. Stuttgart, Thieme, 1981.
 13. Malver L., Brokjaer A., Staahl C. et al. Electroencephalography and analgesics. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, vol. 77, no. 1, pp. 72–95. doi: 10.1111/bcp.12137.
 14. Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 2001, vol. 94, no. 4, pp. 611–614. doi.org/10.1097/00000542-200104000-00014.
 15. Pandit J., Andrade J., Bogod D. et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: protocol, methods and analysis of data. *Anaesthesia*, 2014, vol. 69, no. 10, pp. 1078–1088. doi: 10.1111/anae.12811.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.
Тел.: +7 (499) 464–03–03.

Лисиченко Иван Александрович

врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации стационара, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ.
E-mail: lisichenko2007@yandex.ru

Гусаров Виталий Геннадьевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИУВ, главный врач стационара.
Тел.: +7 (499) 463–00–00.
E-mail: gusarov1974@mail.ru

Теплых Борис Анатольевич

заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ.
E-mail: batru@mail.ru

Замятин Михаил Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального центра медицины катастроф, заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях ИУВ.
E-mail: mnz1@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pirogov National Medical and Surgical Center,
70, Nizhnaya Pervomayskaya St.,
Moscow, 105203.
Phone: +7 (499) 464–03–03.

Ivan A. Lisichenko

Anesthesiologist and Emergency Physician of In-Patient Anesthesiology and Intensive Care Department, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education.
Email: lisichenko2007@yandex.ru

Vitaly G. Gusarov

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education, Head Physician of In-Patient Unit.
Phone: +7 (499) 463–00–00.
Email: gusarov1974@mail.ru

Boris A. Teplykh

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, Institute for Advanced Medical Education.
Email: batru@mail.ru

Mikhail N. Zamyatin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Director of Disaster Medicine Federal Center, Head of Department of Organization of Medical Care in Emergency Situations, Institute for Advanced Medical Education.
Email: mnz1@yandex.ru

Чаянов Никита Васильевич

ООО «АТЕС МЕДИКА софт»,

кандидат биологических наук, психофизиолог.

115419, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 11.

Тел.: +7 (495) 925-11-02.

E-mail: nvchayan@mail.ru

Nikita V. Chayanov

ATES MEDICA Soft,

Candidate of Biological Sciences, Psychophysicologist.

11, Ordzhonikidze St., Moscow, 115419.

Phone: +7 (495) 925-11-02.

Email: nvchayan@mail.ru