

I. Ксеноновая анестезия в общей хирургии

1. История внедрения ксенона в медицинскую практику

Прошло более века с момента открытия ксенона Ramsay в 1898 г. Это было не случайное открытие, а целенаправленный поиск очередного, в соответствии с таблицей Менделеева, элемента в череде последовательных открытий инертных газов. Благодаря методу спектрального анализа всего за четыре года, с 1894 по 1898 гг. нобелевским лауреатом Ramsay было выделено четыре инертных газа: аргон, неон, криптон и ксенон – последний из них.

Наркотические свойства ксенона остались бы не известны для медицины, если бы инертные газы не вызвали пристальный интерес ученых в связи с освоением морских глубин и появлением технической возможности проведения глубоководных погружений. Первоначально дыхательную смесь для водолазов делали на основе сжатого воздуха. Вскоре появились сообщения о том, что на глубине более 60 м водолазы отмечали снижение работоспособности, нарушение памяти, ослабление внимания вплоть до потери сознания – состояние, сходное с опьянением. Поскольку дыхательная смесь являлась по сути сжатым воздухом, предположили, что опьяняющим действием на глубине обладает индифферентный газ азот, а состояние «подводного опьянения» обозвали «азотным наркозом». В 1939г. Behnke и Varbrough установили, что сходное состояние вызывает не только азот, но и аргон под давлением 4-10 Ат, и термин «азотный наркоз» заменили на «наркоз инертными газами» (25).

Обоснование наркотического действия индифферентных газов (азота и инертных газов) предложил в своих работах К.Мeyer еще в 1923, 1935 и 1937 гг. (107, 122) Затем Н.В.Лазарев в 1937-1941 гг. подтвердил предположения Meyer о том, что индифферентные газы проявляют наркотический эффект в прямой зависимости от их атомного веса (187, 188, 193). Так, гелий с атомным весом 4,0 не обладает наркотическим действием даже при давлении 100 ат. Аргон (атомный вес 39,9) вызывает наркотический эффект при давлении 16-18 ат, криптон (атомный вес 83,8) – при давлении 3,5 ат. В 1941г. Н.В. Лазарев пишет: «если истинная сила наркотического действия определяется наркотической концентрацией в воде и возрастает по тому же количественному закону, как от гелия к криптону, то ксенон должен вызвать наркоз при парциальном давлении ниже 1 ат» (188). В течение последующих пяти лет Н.В.Лазарев подтверждает свои предположения в эксперименте и в 1946 г. на заседании научного общества в Ленинграде, посвященном 100-летию эфирного наркоза, впервые в Советском Союзе докладывает о наркотических свойствах ксенона при обычном атмосферном давлении.

Тогда же, в 1946 г. появилось сообщение американских ученых J.Lawrence и W.F.Loomis о наркотическом действии ксенона в опытах на мышах (112), а всего через 5 лет – в 1951г. американцы S.Cullen и E.Gross провели первый в мире наркоз ксеноном (50). Так 1951г. стал годом рождения ксеноновой анестезии.

В Советском Союзе первую и единственную попытку ксеноновой анестезии, уже в виде эндотрахеального наркоза, предприняли в 1962 г. при эксплоративной лапаротомии Л.Н.Буачидзе и В.П. Смольников (182).

Затем о ксеноне как анестетике забыли на долгие годы. Не последнюю роль в этом сыграла дороговизна получения ксенона. Лишь в последние годы с появлением современных аппаратов, позволяющих работать по закрытому контуру с минимальным потоком свежего газа, стало возможным широкое внедрение ксенона в клиническую практику.

Однако, ксенон не исчез из медицинской практики. Его слабая растворимость в жидких средах, высокая диффузия из области введения и быстрая элиминации через легкие были высоко оценены в функциональной диагностике. До сих пор широко применяются методики изучения вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, печеночного, мышечного и церебрального кровотока (44, 93, 120, 162, 163, 167). Наиболее широкое распространение получила КТ с изучением церебрального кровотока при помощи радиоактивного (Xe^{133}) или стабильного (нерадиоактивного) изотопа ксенона (43, 48, 71, 89, 92, 101, 145, 153). Забегая вперед, следует сказать, что именно неоднозначные результаты применения ксенона для оценки мозгового кровотока надолго затормозили применение ксеноновой анестезии у нейрохирургических больных. И хотя в последнее время появляется все больше данных, что во время ингаляции ксенона при проведении компьютерной томографии мозговой кровотока (МК) и внутричерепное давление (ВЧД) увеличиваются несущественно (51, 52), отношение к ксенону остается настороженным.

В конце 80-х – начале 90-х годов с совершенствованием наркозно-дыхательной аппаратуры и появлением качественных газоанализаторов на волне возрождения интереса к низкочастотной анестезии возродился и интерес к ксенону (28, 111). В 1997 г. в Пизе состоялась встреча ведущих специалистов по ксенону. В последние годы ксеноновая анестезия много и подробно обсуждается на симпозиумах и съездах анестезиологов Европы и мира.

Ведущая роль в изучении ксенона принадлежит отечественным специалистам во главе с профессором Н.Е.Буровым, который работает по проблеме ксеноновой анестезии с 1991г. В 2000г. им издана первая в мире монография «Ксенон в анестезиологии». Под его руководством на кафедре анестезиологии и реаниматологии РМАПО впервые в мире был

выполнен весь комплекс доклинических и клинических испытаний ксенона в соответствии с требованиями Фармкомитета, и приказом министра здравоохранения РФ от 08.10.1999 г. №363 ксенон разрешен к медицинскому применению в качестве средства для наркоза.

На сегодняшний день по всему миру проводится огромное количество экспериментальных и клинических исследований по ксенону. Ксенон получил применение не только в анестезиологии и функциональной диагностике, но и в интенсивной терапии, в лечении болевых синдромов и даже в наркологии.

2. Физико-химические свойства ксенона. Механизм анестезирующего действия ксенона

Ксенон, как все инертные газы, состоит из одноатомных молекул, не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен. Ксенон не подвергается в организме биотрансформации, не вступает ни в какие реакции и быстро выводится через легкие. Порядковый номер ксенона – 54, молекулярный вес – 131,29; плотность при 0°С и 1 Ата – 5.89 кг/м³. Растворимость в воде низкая и при температуре 37°С составляет 0,085, а в масле – высокая – 1,7. Коэффициент растворимости масло/вода, соответственно, высокий – 20,0, что и определяет хорошие анестетические свойства ксенона. Низкая растворимость в воде и соответственно низкий коэффициент растворимости кровь/газ (0,14 для ксенона в сравнении и 0,47 для закиси азота) способствует быстрому выравниванию альвеолярной концентрации ксенона с артериальной и церебральной, благодаря чему отмечается быстрое наступление анестезии во время ингаляции ксенона и быстрое восстановление сознания после ее прекращения. Кроме того, в работах Calzia показано, что вследствие низкой растворимости ксенона в воде после прекращения ингаляции ксенона не происходит существенного падения PaO₂, т.е. не развивается диффузионная гипоксия, что выгодно отличает ксенон от закиси азота (41). Хотя отечественные специалисты все же считают, что во время элиминации ксенона он быстро заполняет альвеолярное пространство, что создает условия для развития диффузионной гипоксии (183, 194). В качестве профилактики диффузионной гипоксии предлагается в течение 4-5мин после прекращения подачи ксенона «применять вспомогательную вентиляцию легких или стимулировать волевые усилия пациента» (183, 194). Эти рекомендации имеют отношение только к масочному наркозу; при эндотрахеальном наркозе диффузионная гипоксия обычно не встречается.

Высокая плотность и вязкость ксенона могут оказать неблагоприятное влияние на дыхательные пути во время анестезии. Дело в том, что высокой плотности и вязкости

газовой смеси ксенона и кислорода соответствует большее число Рейнольдса, чем у кислородно-воздушной смеси. Это означает, что зона перехода от турбулентного к ламинарному потоку расположена дистальнее, в дыхательных путях более мелкого диаметра, что приводит к более высокому пиковому давлению. Ксенон сам по себе на просвет дыхательных путей не влияет. В большинстве работ по сопротивлению дыхательных путей при ксеноновой анестезии, показано, что ксенон увеличивает пиковое давление, но клинически это увеличение не значимо (20, 40, 180). Rueckoldt et al изучали рост пикового давления во время ингаляции ксенона при проведении компьютерной томографии головного мозга у 37 пациентов на длительной ИВЛ. Отмечалось значительное повышение пикового давления с $31,6 \pm 8,0$ см вод.ст. до $42,7 \pm 16,9$ см вод.ст. Авторы заключили, что применять ксенон у больных на ИВЛ нужно очень осторожно (148).

Отдельно следует обратить внимание на способность ксенона проникать в воздухосодержащие полости и увеличивать их объем. Это имеет значение при наличии пневмоторакса или пареза кишечника, у больных на длительной ИВЛ, когда проникновение газа в манжетку увеличивает в ней давление, способствуя образованию пролежней и свищей трахеи. Но особое значение придается этому в сердечно-сосудистой и нейрохирургии, где высок риск воздушной эмболии. В сердечно-сосудистой хирургии увеличение объема эмбола усугубляет ишемическое повреждение головного мозга. В нейрохирургии при венозной воздушной эмболии, чем больше эмбол, тем выраженнее дыхательные и системные гемодинамические нарушения, а при парадоксальной артериальной воздушной эмболии от объема эмбола зависит неврологический дефицит. Сначала Ishiguro et al исследовали проникновение ксенона в манжетку эндотрахеальной трубки и пришли к выводу, что ксенон увеличивает давление в манжетке, но в значительно меньшей степени, чем закись азота (102). Затем Reinelt et al изучили влияние ксенона на объем газа в просвете кишечника у свиней с обструктивной кишечной непроходимостью (142, 144). Ксенон существенно меньше влиял на объем газа в кишечнике, чем закись азота, но больше, чем воздух. Таким образом, можно говорить только об относительной безопасности ксенона. В дальнейших работах мнения ученых разделились. Sta et al пишут, что ксенон способствует увеличению объема воздушного эмбола и утяжеляет ишемические нарушения в результате воздушной эмболии (165). В 2005г. одновременно выходят две работы, посвященные воздушной эмболии при применении искусственного кровообращения (*in vitro*, *in vivo*). В первой ксенон не увеличивал объем воздушного эмбола (42), во второй – увеличивал, но не значительно по сравнению с азотом, и существенно меньше по сравнению с закисью азота (80). В 2006г.

также практически одновременно выходят две работы. Jungwirth et al пишут, что они первые доказали, что увеличение ксеноном воздушного эмбола усугубляет моторные и когнитивные нарушения и нивелируют потенциальное нейропротективное действие ксенона (106). Lockwood et al проводили ингаляцию ксенона во время аорто-коронарного шунтирования у 16 пациентов. Во всех случаях ксеноновая анестезия была абсолютно безопасна, не вызывала какую-либо органную дисфункцию, не влияла на неврологический исход, но оказывало выраженное кардиопротективное действие (оценивалось по уровню тропонина I) (114). Так или иначе, в нашей стране ксенон противопоказан при операциях, сопряженных с риском воздушной эмболии (194), а сообщений о применении ксенона при нейрохирургических операциях, угрожаемых по воздушной эмболии, на сегодняшний день нет.

Механизм наркотического действия ксенона до конца не изучен. Ксенон – инертный газ. Однако, при пониженной температуре ксенон способен образовывать с молекулами воды кристаллогидраты. Это т.н. клатраты – соединения, не являющиеся собственно говоря химическими соединениями, так как их образование не сопровождается перераспределением электронов. Молекулярная теория наркоза Л.Полинга и С.Миллера предполагает формирование ксеноном кристаллогидратов в нервной ткани, что вызывает нарушение мембранной проницаемости. Как уже было сказано, ксенон хорошо растворим в жирах, коэффициент масло/вода равен 20. В соответствии с липоидной теорией Мейера-Овертона ксенон встраивается в фосфолипидный слой клеточной мембраны и обратимо нарушает процесс передачи нервного импульса. Было выяснено, что в отличие от других ингаляционных анестетиков, ксенон не влияет на связывание и высвобождение ионов кальция во время деполяризации и реполяризации. Таким образом, ксенон безопасен в плане развития злокачественной гипертермии, что уже подтверждено в клинических испытаниях (21, 69).

В настоящее время принято считать, что механизм действия ксенона связан с ингибированием NMDA-рецепторов (1, 4, 54, 56, 58, 59, 70, 118, 129, 133, 135, 138, 177, 178). Это отличает ксенон от большинства анестетиков, в механизме действия которых основную роль играет стимуляция ГАМК-ергической передачи (56). Во многом именно связь с NMDA-рецепторами определяет интерес к ксенону как к терапевтическому средству, направленному на борьбу с вторичным повреждением головного мозга у больных с острой церебральной патологией (1, 2, 53, 54, 109, 118). В работах de Souza было показано, что из всех подтипов глутаматных рецепторов ксенон воздействует только на NMDA-подтип, практически не влияя на AMPA-рецепторы и рецепторы к каинату (56).

Однако Dinse позже удалось доказать, что ксенон блокирует все подтипы, и это усиливает его анестетическое и анальгетическое действие (59). Suzuki предположил, что анестетическое действие ксенона связано с его способностью обратимо неконкурентно дозозависимо блокировать н-холинорецепторы (171). В работах Yamakura изучалось влияние ксенона практически на весь спектр рецепторов. В них получило подтверждение воздействие ксенона на глутаматные рецепторы и н-холинорецепторы. Удивительным оказалось то, что рецепторный спектр ксенона практически полностью совпал со спектром закиси азота, т.е. оба анестетика имеют практически одинаковые точки приложения (178). Что касается воздействия на серотониновые 5HT₃-рецепторы, с активацией которых связывают послеоперационную тошноту и рвоту, то в работах Suzuki показано, что ксенон блокирует их (170). Эти данные подтверждаются клиническими сообщениями об отсутствии ПОТР после ингаляции ксенона здоровыми добровольцами (24). Можно было бы считать, что ксенон обладает противорвотным действием, если бы в той же работе не было бы показано, что на 5HT₃-рецепторы аналогичным ксенону образом влияет закись азота, печально известная своей способностью вызывать ПОТР.

МАК ксенона составляет, по разным данным, от 50 до 71%, тогда как МАК закиси азота равна 105% (86, 183, 197). Так же, как и для других ингаляционных анестетиков-блокаторов NMDA-рецепторов (изофлурана), внутривенное или интратекальное введение препаратов-антагонистов NMDA-рецепторов снижает МАК ксенона (61, 62, 64, 103, 104, 110, 134, 164, 166, 179). Интересно, что по мнению японских ученых, у пожилых людей МАК ксенона зависит от пола: у женщин она меньше (51,1%), а у мужчин – больше (69,3%) (75). Eger опроверг это сообщение, указав на необходимость дальнейшего изучения МАК у японских женщин (63).

Считается, что по сравнению с закисью азота в сочетании с нейролептанальгезией ксенон обеспечивает адекватность анестезии при меньшем в 3-4 раза расходе фентанила (194). Однако, Luginbuhl et al получили данные, что ксенон не снижает потребность в опиоидных анальгетиках при обширных ортопедических операциях по сравнению с анестезией закисью азота с десфлураном (115). Исходя из величины МАК ксенона, можно рассчитывать на проведение адекватной анестезии с высокой фракцией кислорода в газонаркотической смеси. Это имеет большое значение в нейрохирургической практике при операциях с высоким риском интраоперационной ишемии, например, при выключении кровотока по магистральному сосуду или у коматозных больных с нарушенной легочной функцией.

Ксенон - мощный гипнотик. Nakata et al изучали возможность интраоперационного восстановления сознания на этапе разреза кожи при анестезии ксеноном и закисью азота

(130, 132). При ингаляции закиси азота частота интраоперационного восстановления сознания была достоверно выше, чем при ингаляции ксенона. Сходные результаты получены в исследовании М.И.Руденко (197). В этом исследовании после насыщения и достижения концентрации ксенона 65-68% BIS составлял 30% (глубокая анестезия). В ходе операции снижение концентрации ксенона во вдыхаемом газе до 40% поддерживало BIS в пределах 40-60% (глубокая седация). Снижение концентрации ксенона во вдыхаемом газе до 30 % и ниже повышало BIS до 70-78 % (возможность восстановления сознания). Интересно, что в контрольной группе, получавшей закись азота с кислородом в соотношении 60:40 у 20-25% больных во время операции BIS составлял 68-78%, что недопустимо для объемных хирургических вмешательств. В работах Н.Е.Бурова также изучалась глубина анестезии ксеноном при помощи BIS-мониторинга. Авторы пришли к выводу, что ксенон обладает хорошим гипнотическим эффектом (183). Hirota совсем недавно (2006г.) показал, что ксенон дозозависимо снижает BIS и угнетает вызванные слуховые потенциалы (91). Это выгодно отличает ксенон от других анестетиков, действующих на NMDA-рецепторы, - закиси азота и кетамина. Автор заключает, что методики биспектрального индекса и вызванных слуховых потенциалов позволяют надежно и точно определить глубину ксеноновой анестезии и не подходят для определения адекватности анестезии кетамином и закисью азота. Схожие данные, но только для слуховых вызванных потенциалов были еще раньше получены Goto (76). Только в этой работе акцент делался не на поддержание анестезии, а на пробуждение. Было показано, что динамика вызванных слуховых потенциалов позволяет достоверно предсказать пробуждение при ксеноновой анестезии и не подходит для анестезии закисью азота. Возможность дозозависимого углубления анестезии, низкая частота интраоперационного восстановления сознания, а также возможность получения достоверной информации о глубине анестезии и предсказуемость восстановления сознания без сомнения еще будут по достоинству оценены в нейрохирургической анестезиологии.

Быстрое пробуждение вследствие низкого коэффициента распределения кровь/газ – еще один плюс ксенона как анестетика. Говоря о нейрохирургии, следует упомянуть не только самые разные оперативные вмешательства, известные под общим названием «краниотомии в сознании». Быстрое пробуждение больного после операции с целью оценки неврологического статуса стало «золотым стандартом» послеоперационного ведения нейрохирургических больных, а замедленное пробуждение считается надежным критерием периоперационного осложнения – геморрагического или ишемического. Все современные анестетики (пропофол, изофлуран, севофлуран) оцениваются в

нейрохирургии, исходя из их влияния на пробуждение. Получены достоверные данные, что после прекращения подачи ксенона в контур больной просыпается через 2 мин, а полное восстановление сознания отмечается через 4-5 мин. По скорости восстановления сознания ксенон сопоставим с пропофолом, традиционно используемым во время краниотомии в сознании. Было показано, что более быстрое пробуждение отмечается при анестезии ксеноном, чем при анестезии закисью азота/изофлураном и закисью азота/севофлураном (79). Особенно важно, что пробуждение после ксеноновой анестезии не зависит от продолжительности анестезии (78). Все это указывает на заманчивые перспективы применения ксенона в нейрохирургии.

3. Влияние ксенона на органы и системы

3.1. Влияние на сердечно-сосудистую систему

Отечественные ученые изучали влияние ксенона на сердечно-сосудистую систему при проведении сбалансированной многокомпонентной эндотрахеальной анестезии ксеноном в общей хирургии, гинекологии и урологии (33). В первую очередь исследователи отмечают стабильность гемодинамических показателей. В отличие от других ингаляционных анестетиков, ксенон не оказывает кардиодепрессивное действие, не влияет на периферический сосудистый тонус и фазовую структуру сердечного цикла. В течение ксеноновой анестезии отмечается брадикардия с повышением ударного объема, сердечного индекса, работы левого желудочка. При этом возбудимость и сократимость миокарда не нарушаются, т.е. у ксенона отсутствует проаритмогенное действие. Показано, что ксеноновая анестезия оказывает благоприятное действие на миокард у больных с ИБС и гипертонической болезнью и нивелирует кардиодепрессивное действие внутривенных гипнотиков и фентанила. Авторы считают, что у ксенона не только отсутствует кардиотоксическое действие, но и имеется выраженный кардиопротективный эффект. Это дает основания рекомендовать ксенон в качестве анестетика выбора для больных с компрометированной сердечно-сосудистой системой.

Удивительно, что ксенон, являясь выраженным симпатолитиком, тем не менее, не угнетает систолическую функцию левого желудочка, поддерживая стабильную работу миокарда на всем протяжении анестезии, что подтверждено многочисленными исследованиями с использованием катетера Свана-Ганца и чреспищеводной эхокардиографии (17-19, 72, 90, 121). Marx показал, что ингаляция ксенона в различных концентрациях (30%, 50%, 70%) вызывала резкое снижение сывороточной концентрации адреналина без изменения параметров сердечно-сосудистой системы; концентрации норадреналина и допамина оставались в пределах нормы (121). Автор заключил, что ксенон обеспечивает высокую степень стабильности сердечно-сосудистой системы, а

значительное снижение сывороточной концентрации адреналина объясняется способностью ксенона обеспечивать анальгезию в субанестетических концентрациях.

Отдельного упоминания заслуживают работы, посвященные влиянию ксенона на сердечно-сосудистую систему у больных с доказанной кардиальной патологией. Goto проводил ксеноновую анестезию у больных с ИБС во время операции аорто-коронарного шунтирования (72). Во время анестезии ни один из параметров (среднее АД, СИ, ИУРЛЖ, ЦВД, ДЗЛК, сосудистое сопротивление, эхокардиографические параметры) практически не изменился, что выгодно отличает ксенон от закиси азота, которая в том же исследовании снижала среднее АД и ИУРЛЖ. Baumert проводил ксеноновую анестезию у больных с сердечной недостаточностью во время имплантации кардиовертера (17). Ксенон незначительно снижал ЧСС, а все остальные показатели (среднее АД, фракция выброса, КДО, конечно-систолическое произведение давление-объем) оставались без изменений. В группе, получившей внутривенную анестезию на основе пропофола, было отмечено снижение среднего АД и показателей постнагрузки. Однако, снижение постнагрузки не привело к ожидаемому увеличению фракции выброса. В этом исследовании, очевидно, ксенон зарекомендовал себя лучше пропофола. Наконец, Hettrick изучал влияние ксенона на гемодинамику во время анестезии изофлураном у здоровых собак и собак с остро спровоцированной дилатационной кардиомиопатией (90). Ксенон не повлиял на гемодинамику ни у здоровых, ни у больных собак. Можно предположить, что ксенон можно смело применять как у здоровых, так и у больных с кардиомиопатией.

Разностороннее изучение влияния ксенона на гемодинамику предпринял Baumert (18, 19). Выше уже описывалось его исследование применения ксенона у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Две другие работы, опубликованные практически одновременно с предыдущей, касаются влияния ксенона на циркуляторный ответ на гиповентиляцию и кровопотерю и показывают, как зарекомендовал себя ксенон в острых анестезиологических ситуациях. При гиповентиляции работа сердечно-сосудистой системы направлена на удаление углекислого газа и поддержание доставки кислорода путем увеличения сердечного выброса. В исследовании ксенон сравнивался с изофлураном. Было показано, что в условиях гиповентиляции сосудистое сопротивление упало, но в группе изофлурана это не привело к увеличению фракции выброса. Ксенон, известный отсутствием отрицательного инотропного действия, способствовал повышению фракции выброса и поддержанию доставки кислорода на должном уровне. Справедливости ради, следует отметить, что в группе изофлурана доставка кислорода оставалась в пределах допустимых значений. Оба анестетика не повлияли на легочную

гипоксическую вазоконстрикцию, и легочное сосудистое сопротивление оставалось высоким.

Зная гемодинамически стабильное течение ксеноновой анестезии, исследователи предположили, что и во время острой кровопотери и последующей инфузионной терапии ксенон позволит стабилизировать среднее АД и сердечный выброс. Однако, этого не произошло. Непосредственно во время кровопотери было зафиксировано резкое падение среднего АД с 103 ± 21 до 53 ± 24 мм рт.ст. и сердечного выброса с $4,1 \pm 0,8$ до $2,6 \pm 0,5$ л/мин, несмотря на выраженную тахикардию. Инфузионная терапия позволила восстановить исходные значения этих показателей. То же самое происходило и в группе, получавшей изофлуран. Разница между изофлураном и ксеноном, по мнению авторов, состоит в том, что гемодинамический ответ на кровопотерю во время ксеноновой анестезии проявляется быстрее, а после восстановления ОЦК значительно возрастает фракция выброса.

Устойчивая репутация ксенона как идеального анестетика для больных с кардиальной патологией подвигла немецких анестезиологов на поиск механизмов кардиопротективного действия ксенона (173-176). Было показано, что прекондиционирование ксеноном (т.е. предварительная ингаляция ксенона) перед окклюзией коронарных артерий позволяло уменьшить размер очага инфаркта. По мнению ученых, это связано с воздействием ксенона на протеинкиназу С и через нее – на р38 митоген-активированную протеинкиназу (МАРК). Дальнейшие исследования показали, что активированная таким образом МАРК взаимодействует с белками цитоскелета кардиомиоцита, что и обеспечивает на биохимическом уровне кардиопротективное действие ксенона.

Следует отметить, что ксенон получает все большее распространение в кардиологии и кардиоанестезиологии. Например, появились данные о проведении ксеноновой анестезии при болезни Эйзенменгера (94). Что касается России как страны, наиболее активно внедряющей ксенон в клиническую практику, то министерством здравоохранения уже приняты рекомендации по применению ксенона с лечебной целью для снятия болевого приступа при стенокардии и инфаркте миокарда (194).

3.2. Влияние ксенона на систему дыхания

Влияние ксенона на внешнее дыхание и газообмен изучено мало. Принято считать, что ксенон вызывает депрессию дыхательного центра, урежает дыхание, повышает ДО и не изменяет МОД (183). По мнению Н.Е.Бурова, депрессия дыхания по выходе из ксеноновой анестезии может быть вызвана двумя причинами: введением наркотических

анальгетиков в премедикации и альвеолярной гипоксией в результате быстрой диффузии ксенона из крови в альвеолы (диффузионная гипоксия) (183).

Так же, было показано, что ксенон не влияет на контрактильность диафрагмы и не ухудшает вентиляционно-перфузионные отношения, не вызывает снижение PaO_2 , в том числе во время однолегочной вентиляции (99, 100, 160).

3.3. Влияние ксенона на гемостаз

Не стоит говорить, что влияние анестетика на гемостаз в нейроанестезиологии имеет особое значение. Любая тенденция к гипокоагуляции может привести к образованию гематомы в послеоперационном периоде, что чревато тяжелейшими осложнениями вплоть до летального исхода. Однако, литература по влиянию ксенона на гемостаз крайне скудная. В нашей стране этим вопросом занимался Н.Е. Буров. В свете последних данных о гипокоагуляционных и тромбоэмболических осложнениях не совсем понятно, что он имеет в виду под словами «ксенон не подавляет физиологической направленности гемостаза к умеренной гиперкоагуляции». Н.Е. Буров заключает, что применение ксенона показано при «нарушениях механизма свертывания крови – гипокоагуляционных состояниях» (183). В более поздних работах немецких ученых ксенон ни *in vivo*, ни *in vitro* не влиял на тромбоцитарный гемостаз ни в виде моноанестезии, ни в сочетании с изофлураном или севофлураном (55, 96).

Очевидно, что влияние ксенона на гемостаз требует дальнейшего изучения.

3.4. Нейрогуморальный эффект ксенона

При ксеноновой анестезии сохраняется умеренная стресс-реакция, что проявляется незначительным повышением кортизола, АКТГ, пролактина, альдостерона. Однако, отмечается выраженная анаболическая направленность метаболических процессов (по данным соотношений СТГ/кортизол и АКТГ/СТГ) (183, 197).

3.5 Влияние ксенона на метаболизм

Ксенон не влияет на углеводный, жировой и белковый обмен, на водно-электролитный обмен, показатели КЩС и газов крови, ферментный состав крови, ПОЛ (183).

Говоря о влиянии ксенона как анестетика, следует отметить, что ксенон не проявляет токсичности ни в остром, ни в хроническом опыте на мелких и крупных животных. Он лишен тератогенного, мутагенного, канцерогенного, аллергического и эмбриотоксического действия. Наоборот, ксенон обладает умеренным иммуностимулирующим действием. Ксенон экологически чист и безопасен и, что немаловажно, не представляет угрозы для персонала операционной. Ксенон в

значительной степени удовлетворяет требованиям, предъявляемым к «идеальному анестетику» (29-31, 34-36, 183, 194).

4. Сравнение ксенона с пропофолом

Следует отметить, что ксенон практически не изучался изолированно, а, в основном, в сравнении с закисью азота, изофлураном, севофлураном или пропофолом (см. список литературы). Здесь хотелось бы остановиться на сравнении ксенона с пропофолом, поскольку тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола заняла доминирующее положение в нейрохирургии. Вот типичные примеры исследований в этом направлении: ксенон не изменяет среднее АД (т.е. обеспечивает стабильное ЦПД при условии неизменного ВЧД), а пропофол снижает среднее АД (45, 57); ксенон обеспечивает более быстрое пробуждение, чем пропофол (141); воспоминания об операции и ощущения после операции у пациентов, получавших пропофол и ксенон, практически одинаковые (46). Таким образом, имеются предпосылки для замены стандартного нейрохирургического анестетика пропофола ксеноном.

5. Рекомендации по применению ксенона в общей хирургии. Опыт применения ксенона в РФ

Напомню, что в нашей стране существуют единственные в мире одобренные министерством здравоохранения рекомендации по применению ксенона. В соответствии с ними ксенон можно использовать как в виде моноанркоза, так и в составе сбалансированной многокомпонентной анестезии. Масочная ксеноновая анестезия (с использованием ларингеальной маски) подходит для небольших операций (грыжесечение, венэктомия и т.п.), в течение которых ксенон обеспечивает оптимальный уровень анестезии, аналгезии и миорелаксации; у больных не возникает потребность в дополнительном обезболивании опиодными анальгетиками. Быстрое пробуждение сочетается с длительной (20-30 мин) послеоперационной гипоальгезией, механизм которой пока не понятен.

Показания: ксенон может применяться в тех же случаях, что и закись азота. Отдельно следует назвать (цитируется по: «Наркоз ксеноном. Методические рекомендации» (194)):

- в нейрохирургии ЦНС и ПНС в особенности при использовании микрохирургической техники, когда необходим словесный контакт с пациентом для дифференциации чувствительных и двигательных пучков при операциях на нервных стволах;
- с лечебной целью для снятия болевого приступа (при травматическом шоке, стенокардии, инфаркте миокарда, почечной и печеночной колике), а также при моторной афазии, лечении дизартрии;

- с лечебной целью в качестве антидепрессанта для снятия абстинентного синдрома, невротических и стрессорно-тревожных расстройств и других нервнопатологических состояниях;

- на догоспитальном этапе в практике скорой и неотложной помощи для снятия боли при инфаркте миокарда, стенокардии, ожоговой или скелетной травме, астматическом приступе с бронхолитиками при использовании специального ингалятора ксеноно-кислородной смеси (50:50).

С учетом его дефицитности ксенон рекомендуется оставить в резерве для пациентов с высоким анестезиологическим риском.

Противопоказаний к ксенону не установлено. Имеются ограничения: негерметичный закрытый дыхательный контур, необходимость высокой FiO_2 , риск воздушной эмболии или увеличения объема воздуходержащей полости.

Побочное действие ксенона: у лиц, имеющих пристрастие к алкоголю, отмечается более выраженная психомоторная активность в начальном периоде ксеноновой анестезии. При увеличении концентрации ксенона или после введения седативных средств (седуксена, мидазолама) психомоторная активность быстро исчезает.

В России ксенон применяется в клинике радиологии РМАПО, ВНЦХ, НИИТИО, ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко, 1-ом ГМЗ МЗ РФ, 2-ом ЦВКГ им.П.В.Мандрыко, 3-ем ЦВКГ им.А.А.Вишневого. Положительные результаты доложены на сессиях МНОАР и съездах анестезиологов-реаниматологов РФ. В ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко под ксеноновой анестезией в сочетании с эпидуральной блокадой и ИВЛ провели 171 оперативное вмешательство у 168 больных, из которых 66,7 % имели два и более сопутствующих заболевания (146, 147, 197). В структуре сопутствующих заболеваний доминировали ИБС, атеросклероз артерий головного мозга, сахарный диабет, выраженные нарушения функции легких, печени, почек. Средний возраст больных составлял $55 \pm 2,3$ года. В этой без сомнения «проблемной» группе больных отмечалось гладкое течение интраоперационного и послеоперационного периода на фоне низких показателей хирургического стресс-ответа. Таким образом, по данным ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко, во-первых, ксенон служит надежным методом защиты организма от хирургической агрессии; во-вторых, ксенон хорошо зарекомендовал себя в сочетании с регионарными методами анестезии.

6. Виды ксеноновой анестезии

6.1. Масочная ксеноновая моноанестезия. Стадии ксеноновой моноанестезии

Ксенон – дорогой анестетик, поэтому его применение фармакоэкономически оправдано только при условии использования закрытого контура. Все методики

ксеноновой анестезии рассчитаны на использование закрытого контура. Максимально допустимой концентрацией ксенона в газонаркотической смеси является 80%. Любое повышение концентрации ксенона выше 80% при обычном атмосферном давлении будет сопровождаться гипоксией.

В нашей стране принята следующая методика масочной ксеноновой анестезии (183, 194): после премедикации бензодиазепинами или транквилизаторами и 3-5-минутной денитрогенизации в течение 1,5 мин проводится быстрое насыщение ксеноном с высоким потоком (1,5 ЖЕЛ) под контролем кислородного газоанализатора. Через 3-4 мин наступает хирургическая стадия наркоза, и можно установить ларингеальную маску. После введения ларингеальной маски переходят на поддерживающую анестезию ксеноно-кислородной смесью 70:30 со скоростью подачи ксенона 100-150 мл/мин.

Другой вариант (183, 194): после премедикации и денитрогенизации в течение 4-5 мин осуществляется подача ксеноно-кислородной смеси 4:1. Время насыщения здесь больше, чем в первом случае, и хирургическая стадия наступает через 6-7 мин при несколько большем расходе ксенона.

Выделяют 4 стадии масочной ксеноновой моноанестезии (цитируется по: Наркоз ксеноном. Методические рекомендации) (32, 194):

Первая стадия – парестезии и гипоальгезии. Появляется с первых 5-6 вдохов ксеноно-кислородной смеси 70:30 и нарастает в течение 1-2 мин. Характеризуется появлением периферической парестезии, онемением и слабостью в ногах, чувством давления в эпигастрии и разлитой тяжестью во всем теле. Отмечается шум в ушах, сдавление головы, чувство опьянения, дискоординации, покачивания, как в лодке. Сознание сохраняется, дыхание равномерное, кожа теплая сухая, пульс слегка учащен. Порог боли повышается в 2 раза от исходного.

Вторая стадия – эйфории и психомоторной активности. Наступает на 3 минуте на фоне уже сниженной болевой и висцеральной чувствительности. Отмечается прилив радостных эмоций, ощущение блаженства. Возникает логоррея, желание рассказать о своих приятных ощущениях. Внушаемость сохраняется. Постепенно нарастает скованность, заторможенность, дизартрия. Мышечный тонус повышается. Дыхание углубляется и становится неравномерным. Кожа сухая теплая розовая. АД несколько повышено, пульс учащен. Болевой порог возрастает в 3 раза.

Третья стадия – анальгезии и частичной амнезии. Наступает на 4 минуте. Болевой порог не определяется. На болевые раздражения пациент не реагирует. Сознание сохраняется, но наступают провалы в памяти, возникают зрительные образы, нелепые

ситуации, нарастает заторможенность, появляется (со слов испытуемых) предчувствие скорой утраты сознания.

Путем снижения концентрации ксенона можно пролонгировать стадию анальгезии и сохранить сознание, что позволяет провести оперативное вмешательство в сознании.

Четвертая стадия – анестезии (полной анальгезии и амнезии). Наступает на 5 минуте. Соответствует первому уровню хирургической стадии эфирного наркоза. Сознание утрачивается, исчезают глоточные и роговичные рефлексы. На ларингоскопию и введение ларингеальной маски пациенты не реагируют. Зрачки суживаются, дыхание ритмичное, тонус мышц снижается, челюсть западает. АД и пульс нормализуются. Кожа сухая розовая теплая. Пациент не реагирует на хирургическую манипуляцию. На ЭЭГ появляется тета- и дельта-ритм, показатели биспектрального индекса – в диапазоне 40-60%.

Следует заметить, что показатели биспектрального индекса не могут быть инструментом контроля седации и анестезии в период индукции и выхода из ксеноновой анестезии, поскольку отстают от клинических проявлений наркоза (77, 194).

Интересно, что в исследовании Bedi субанестетических концентраций ксенона на здоровых добровольцах большинство испытуемых сообщили, что вдыхание ксенона было гораздо приятнее вдыхания закиси азота (23).

6.2. Эндотрахеальный мононаркоз ксеноном.

В нашей стране принята следующая методика: после обычной премедикации, вводного наркоза, интубации производится денитрогенизация в течение 5-6 мин 100% кислородом. Затем проводится фаза быстрого насыщения ксеноном под контролем FiO_2 и по достижении хирургической стадии осуществляется переход на минимальный газоток ксеноно-кислородной смеси 70:30 со скоростью подачи ксенона 50-100 мл/мин (38, 183, 194).

Пионеры ксеноновой анестезии Boomsa и Lachmann проводили премедикацию атропином (0,02 мг/кг), индукцию тиопенталом (2,5-5 мг/кг) и фентанилом (0,1 мг) с миорелаксантами, интубацию и денитрогенизацию 100% кислородом в течение 6-8 мин по полузакрытому контуру (28, 111). Затем переходили на закрытый контур и подавали ксеноно-кислородную смесь в соотношении 70:30. Такое соотношение поддерживали на протяжении всей анестезии. Каждые 20 мин закрытый контур «промывали» свежей газонарколотической смесью.

Существуют и другие методики, различающиеся между собой временем проведения денитрогенизации и временем насыщения ксеноном. Однако все они имеют существенный недостаток – высокий расход ксенона за время насыщения. В этом плане

выгодно отличается от них современная японская методика (149): после обычной премедикации, внутривенной индукции и интубации проводится денитрогенизация в течение 30 мин (!) во избежание накопления азота в закрытом контуре. В это время анестезия поддерживается подачей другого ингаляционного анестетика. Затем подачу ингаляционного анестетика прекращают и начинают подачу ксенона. Важный момент: если подавать ксенон в тот же контур, то для быстрого достижения желаемой концентрации ксенона в конце выдоха скорость подачи ксенона, а следовательно, и его расход окажутся недопустимо большими. Поэтому пациента подсоединяют к другому контуру, предварительно заполненному (priming) ксеноно-кислородной смесью в нужном соотношении. Таким образом с самого начала подачи ксенона достигается 1 МАК ксенона, поддерживается необходимая глубина анестезии и предупреждается интраоперационное восстановление сознания.

О необходимости разделения контуров для денитрогенизации и подачи ксенона пишет в своей работе Reinelt (143). Опираясь на данные, что в закрытом контуре азот накапливается в концентрации 12-16%, он сравнил накопление азота в полузакрытом контуре и в закрытом контуре, предварительно заполненном ксеноно-кислородной смесью (priming). В конце двухчасовой операции концентрация азота во всех случаях в обоих контурах была практически одинаковой. Так процедура предварительного заполнения контура позволяет сделать ксеноновую анестезию безопаснее и дешевле.

6.3. Эндотрахеальный наркоз ксеноном в сочетании с другим ингаляционным анестетиком.

Учитывая дороговизну ксенона, многие исследователи изучают возможность применения ксенона в качестве третьего газа и его взаимодействие с другими ингаляционными анестетиками. Другая причина желания применять ксенон в комбинации – это вероятность не достичь планируемой глубины анестезии при FiO_2 больше 30% у пациентов, нуждающихся в высокой фракции кислорода. В работах Necker et al было показано, что по мере увеличения концентрации ксенона в ксеноно-кислородной смеси с 0% до 65% МАК изофлурана нелинейно снижалась с 1,92% до 1,17%, а МАК севофлурана снижалась линейно с 2,52% до 1,54% (87, 88). Goto et al изучали МАК-awake («МАК-пробуждение») (74): при пробуждении концентрацию анестетика снижали на 0,1 МАК и фиксировали значение МАК, при котором пациент первый раз выполнил команду. Промежуточное между этим значением и значением МАК на одну десятую меньше было равно «МАК-пробуждение». Получены следующие значения «МАК-пробуждение»: для ксенона – $0,46 \pm 0,09$ МАК, для закиси азота – $0,61 \pm 0,07$ МАК, для изофлурана и для севофлурана – $0,35 \pm 0,06$ МАК. При добавлении к ксенону 0,5 «МАК-пробуждение»

изофлурана или севофлурана «МАК-пробуждение» ксенона снижалось вдвое (приблизительно до 0,23 МАК), а при добавлении такой же концентрации изофлурана или севофлурана к закиси азота «МАК-пробуждение» закиси азота составляло 0,66% от первоначальной величины (приблизительно 0,4 МАК). Получается, что при добавлении минимальных концентраций севофлурана или изофлурана пробуждение отмечается только при очень низкой концентрации ксенона, которая, к тому же, практически в 2 раза меньше концентрации закиси азота.

7. Техника безопасности при работе с ксеноном.

Ксенон не взрывоопасен, не горит и не поддерживает горение. Ксенон тяжелее воздуха в четыре раза и может накапливаться у пола. Накопление ксенона в рабочей зоне может вызвать явления опьянения, эйфории, дискоординации, обусловленные наркотическим действием его как газового анестетика. В местах возможного накопления ксенона необходимо контролировать объемную долю кислорода в воздухе. Объемная доля кислорода в воздухе рабочей зоны должна быть не менее 19%. Ксенон в концентрации свыше 50% обладает наркотическим действием. Содержание ксенона в рабочей зоне необходимо контролировать с помощью газовой хроматографии. ПДК ксенона составляет 300 мг/м³ (0,005% при 0°С). Все системы, регулирующие приборы, аппараты и коммуникации должны быть герметичны. Определение герметичности мест соединения систем, работающих с ксеноном, производится методом обмыливания. При работе с ксеноном, в случае повышения его концентрации в рабочей зоне, обслуживающий персонал должен быть обеспечен фильтрующими промышленными противогазами.

8. Особенности низкопоточной анестезии.

Как уже было сказано выше, ксенон – дорогой анестетик, и его применение фармакоэкономически оправдано только при наличии реверсивного контура с возможностью низкопоточной анестезии, в т.ч. *minimal flow anesthesia* или *closed system anesthesia*, иными словами, при возможности постоянной рециркуляции анестетика в контуре.

О низкопоточной анестезии говорят, когда поток свежего газа значительно ниже МОД и находится в пределах от 0,5 до 1 л/мин. Под *minimal flow anesthesia* (анестезия с минимальным потоком свежего газа) подразумевают подачу в контур свежего газа в объеме менее 0,5 л/мин; под *closed system anesthesia* (анестезия по закрытому контуру) – подачу в контур свежего газа только в том количестве, какое необходимо для замещения отработанных газов и обеспечения метаболической потребности организма в кислороде (по Grogono et al) (81). Для расчета скорости газотока используются:

уравнение Brody (1994) $V=10 m^{3/4}$, где V – поток кислорода (в л/мин), необходимый для обеспечения метаболических потребностей организма, а m – масса тела (в кг);

или эмпирическая формула Kleiber $V=4m$.

Военные медики из ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко предложили свою формулу: $V=3m$ (197).

Анестезия с минимальным потоком свежего газа и анестезия по закрытому контуру являются по сути вариантами низкопоточной анестезии и подчиняются тем же законам, поэтому их достоинства и недостатки проще рассмотреть на примере низкопоточной анестезии.

Работа с низким газотоком возможна только при наличии 1) адсорбера углекислого газа, 2) газоанализаторов по кислороду, углекислому газу и анестетику, которые дают показатели на вдохе и на выдохе, и 3) абсолютной герметичности контура, так как малейшая утечка может привести к тяжелой гипоксии (38, 183, 189). В последние годы появились наркозные аппараты с системами контроля, работающими по принципу обратной связи (84). Это аппараты с закрытым контуром, в которых осуществляется постоянный контроль потребления кислорода и анестетика и компьютерный расчет необходимого газотока. В соответствии с международным стандартом безопасности при проведении анестезии с потоком свежего газа менее 3л/мин обязателен контроль концентрации кислорода, углекислого газа и ингаляционного анестетика в дыхательной смеси и наличие в наркозном аппарате блока тревожной сигнализации (189). Следует добавить, что шланги, мешки и меха в контуре должны быть из полиэтилена, поскольку резиновые и поливиниловые изделия в значительной мере увеличивают проницаемость для ингаляционного анестетика и его потери из контура (183). Имеются данные, что путем диффузии в окружающую среду через резиновые шланги теряется до 1,5 л ксенона за 2 часа работы (38, 183, 189).

На сегодняшний день большинство анестезиологов во всем мире по традиции работает с высоким потоком свежего газа. В последнее время появилось большое количество работ, в которых ведущие анестезиологи призывают более активно переходить на низкопоточную анестезию, поскольку это позволяет не только сократить расход дорогостоящих современных ингаляционных анестетиков, но и имеет ряд других неоспоримых преимуществ (10-16, 22, 38, 125-127, 169). Среди преимуществ низкопоточной анестезии называют:

- возможность мониторинга потребления кислорода и анестетика;
- возможность точного дозирования и расчета анестезии;
- предотвращение потери тепла и влаги у больных во время операции;

- экологическая безопасность – нет загрязнения воздуха операционной и окружающей среды, и отсутствует вредное воздействие на персонал операционной.

Интересны данные тайваньских ученых, которые показали, что по сравнению с анестезией по полужакрытому контуру анестезия по закрытому контуру лучше влияет на состояние сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции, так как более полноценно блокирует хирургический стресс-ответ (108). Хотя это исследование было выполнено с изофлураном, можно предположить, что сходные результаты будут получены и с ксеноном. Японские ученые призывают обратить внимание на то, что при проведении анестезии по закрытому контуру легочная растяжимость и отношение $ОФВ_1$ к дыхательному объему были больше, а давление в дыхательных путях и дыхательный объем были меньше, чем при анестезии по полужакрытому контуру (128). Такую положительную тенденцию в показателях респираторной механики исследователи связали с величиной потока свежего газа.

Основным и смертельно опасным недостатком низкочастотной анестезии и, в первую очередь, закрытого контура является возможность доставки гипоксической дыхательной смеси, что может быть вызвано или недостаточным поступлением кислорода (ниже метаболических потребностей), или накоплением в контуре неактивного газа, как правило, азота (183, 189). О том, как важно тщательно провести денитрогенизацию, уже сказано выше. Следует добавить, что накопление в контуре азота приводит к дилуции анестетика и снижению его концентрации, что чревато падением глубины анестезии и интраоперационным восстановлением сознания. Существует мнение, что накопление в контуре азота зависит от вида оперативного вмешательства. Hanne et al показали, что при небольших вмешательствах, таких как тимпанопластика, накопление азота существенно ниже, чем при больших полостных операциях (83). Авторы предположили, что во время операции на брюшной полости происходит всасывание азота воздуха через брюшину и его диффузия в альвеолы. Помимо азота в контур может попасть воздух. Mizuno et al описали случай попадания воздуха в контур через линию для забора газа газоанализатора, что привело к существенному снижению концентрации кислорода во время анестезии (123). Кроме того, в контуре могут накапливаться токсические вещества – ацетон у пациентов с сахарным диабетом, этанол у пациентов с алкогольной интоксикацией и т.д.

Низкочастотная анестезия противопоказана при анестезии длительностью менее 15 мин, при проведении бронхоскопии, при нарушении диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны, при декомпенсированном сахарном диабете, хроническом алкоголизме и состояниях, характеризующихся высоким потреблением кислорода (сепсис, злокачественная гипертермия и др. (189).

9. Ксенон-сберегающая анестезия. Утилизация выдыхаемого ксенона.

Низкопоточная анестезия позволяет существенно сократить расход ксенона во время операции, однако после операции отработанная смесь по сути выделяется в атмосферу. Последние двадцать лет усилия ученых многих стран были направлены на поиск методов сбора, утилизации и возвращения отработанного ксенона. Только успешно работающая технология рециклинга может сделать ксеноновую анестезию действительно дешевой. Анестезия ксеноном с последующим его рециклингом получила название ксенон-сберегающей анестезии.

В Германии запатентованы методики, в которых предлагается сбор выдыхаемого ксенона из наркозного аппарата в специальные мешки. Затем вне операционной форвакуумным насосом ксенон из них удаляется и нагнетается под давлением в специальные баллоны. Баллоны отправляют на завод, где из газонаркотической смеси выделяют чистый ксенон. В Швеции разработана методика, согласно которой выдыхаемая смесь проходит через бактериальный фильтр, адсорбер и специальные емкости, где ксенон поглощается и концентрируется. Затем ксенон снова включается в линию вдоха. Гордость отечественных ученых – способ регенерации ксенона из газонаркотических аппаратов – основан на принципе низкотемпературной сорбции (183). Выдыхаемый ксенон вместе с другими газами пропускается через систему ловушек с сорберами, где при температуре близкой к температуре жидкого азота ксенон охлаждается и оседает в виде льда. Подсчитано, что общий расход ксенона при эндотрахеальном наркозе с минимальным газотоком составляет 18-20 л. Рециклинг снижает стоимость ксеноновой анестезии в 5 раз. Как пишет в своей книге Н.Е.Буров, «с развитием рециклинга с каждым годом будут увеличиваться запасы ксенона (...)Благодаря совершенным и экономичным способам рециклинга ксенона население Земли в XXI веке будет применять анестетик, получаемый из воздуха» (183).

10. Фармакоэкономические аспекты ксеноновой анестезии.

Фармакоэкономические предпосылки внедрения ксенона в широкую практику таковы: 1) существуют методы, которые позволяют сделать хороший дорогой анестетик ксенон дешевым (низкопоточная анестезия по закрытому контуру, предварительное заполнение контура ксеноном, адсорбция и рециклинг) (37-39, 146, 147, 149, 183); 2) за счет более гладкого течения интраоперационного и послеоперационного периода анестезия ксеноном в конечном итоге обходится дешевле, чем анестезия закисью азота (так же, как анестезия другими современными ингаляционными анестетиками – изофлурана, севофлурана, десфлурана, которые применяют в условиях низкопоточной анестезии) (37-39, 146, 147, 149, 183, 186).

В Японии в 1999г. по расчетам Nakata стоимость четырехчасовой анестезии ксеноном по закрытому контуру составила 356\$ по сравнению с 52\$ при работе с закисью азота/изофлураном по закрытому контуру, 94\$ при работе с закисью азота/изофлураном по полузакрытому контуру и 84\$ при работе с закисью азота/севофлураном по полузакрытому контуру (131). Причем большая часть стоимости анестезии ксеноном (основной расход ксенона) связана с заполнением контура и насыщением. Именно заполнение и насыщение являются финансовой ахиллесовой пятой существующих на сегодняшний день методик ксеноновой анестезии. Здесь следует отметить, что расход ксенона в период поддержания анестезии значительно сокращается в связи с тем, что его подача необходима только для поддержания альвеолярной концентрации и компенсации незначительной утечки через различные соединения и шланги наркозного аппарата. Расход ксенона на первом часу в среднем составляет 10-15 л, из них 6-7 л за первые две мин наркоза для заполнения легочных объемов и контура наркозного аппарата. По данным М.И.Руденко расход ксенона за второй час анестезии составляет одну треть от первоначального объема, а общий расход за 3,5 ч наркоза составляет порядка 20 л (146, 147). Если использовать специальные адсорберы ксенона с последующим его рециклингом и возвращением 80% газа, при нынешней стоимости ксенона в России 280 руб за литр 3,5 ч анестезии ксеноном обойдутся в 40\$ (183). Это сопоставимо со стоимостью энфлурана и дешевле изофлурана, десфлурана и севофлурана (186). Следует учесть, что с каждым последующим часом в условиях постоянного расхода газа в объеме 5-6 л/час анестезия ксеноном становится значительно дешевле. Действует парадоксальное правило: чем продолжительнее анестезия ксеноном, тем дешевле каждый ее час.

В работе И.З.Китиашвили «Медико-экономическая оценка ксеноновой анестезии» изучалось течение послеоперационного периода у пациентов, получивших наркоз закисью азота или ксеноном во время холецистэктомии (186). В первой группе большое число побочных эффектов закиси азота отразилось на течении послеоперационного периода и удлинено пребывание пациентов в отделении интенсивной терапии. Во второй группе гладкое течение послеоперационного периода способствовало раннему переводу в отделение и выписке. Стоимость одного наркоза закисью азота в среднем составила 1191р., ксеноном – 2640р. Количество койко-дней в первой группе – 15, в группе ксенона – 9. Итоговая стоимость в группе закиси азота – 14379р., в группе ксенона – 8960р. Таким образом, отсутствие побочных эффектов с лихвой окупают изначальную дороговизну ксенона.

II. Ксенон в нейроанестезиологии

1. Некоторые особенности анестезии при нейрохирургических вмешательствах.

Анестезия при нейрохирургических вмешательствах имеет ряд особенностей (49, 181, 185, 190-192). Условно можно выделить несколько направлений. Во-первых, это влияние основного заболевания, т.е. заболевания ЦНС на другие органы и системы (49, 190, 191). Так, у больных в коматозном состоянии имеют место в большей или меньшей степени выраженные нарушения дыхания и оксигенирующей функции легких, обусловленные длительной ИВЛ. У многих больных без сознания вследствие нарушения механизмов защиты дыхательных путей имела место аспирация, и анестезиолог сталкивается с тяжелым аспирационным пневмонитом. Повышение ВЧД и отек мозга вызывают целый ряд разнонаправленных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Гиперактивация симпато-адреналовой системы у больных с травматическими и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями вызывает тяжелую ишемию вплоть до инфаркта миокарда и потенциально опасна развитием нейрогенного отека мозга. При повреждении гипоталамо-гипофизарной области развиваются разнообразные эндокринные нарушения, опасные, в первую очередь, тяжелыми нарушениями водно-электролитного обмена. Эндокринно-метаболические нарушения способствуют угнетению как клеточного, так и гуморального иммунитета. У больных с ЧМТ часто отмечаются нарушения гемостаза вплоть до ДВС-синдрома. У больных со спинальной травмой – стойкая артериальная гипотония, мочевиная инфекция и т.д. Больные с ликвореей подвержены высокому риску менингоэнцефалита. Это далеко не полный список проблем, с которыми приходится встречаться анестезиологу в нейрохирургической практике.

Во-вторых, это особенности анестезии, связанные с терапией основного заболевания (49, 181). Большинство больных поступают в нейрохирургическую клинику уже с развившейся картиной внутричерепной гипертензии. Предоперационная подготовка включает в себя массивную противоотечную терапию на основе дегидратационной терапии и введения стероидных гормонов в больших дозах. В результате на операционный стол больной поступает в состоянии гиповолемии, усугубляемой длительным постельным режимом, с целым комплексом осложнений стероидной терапии (гипергликемией, гастропатией, надпочечниковой недостаточностью, нарушениями электролитного обмена и т.д.). Длительное дренирование ликворных путей зачастую сопряжено с их инфицированием. Противосудорожные препараты обладают большим числом побочных эффектов, и их длительный прием не может не отразиться на функциях многих органов и систем.

В-третьих, это особенности анестезии, связанные с обеспечением хирургического доступа (191, 196). Выраженная внутричерепная гипертензия при вскрытии твердой мозговой оболочки может привести к ущемлению вещества мозга в трепанационном отверстии. Повышение ВЧД с увеличением объема мозга вследствие повышения МК и кровенаполнения мозга существенно затрудняют операционный доступ. Это особенно важно при операциях на основании мозга – при удалении аденом гипофиза, менингеом основной кости, выключении из кровотока церебральных аневризм.

В-четвертых, это особенности анестезии, связанные с необходимостью проведения неврологического обследования в раннем послеоперационном периоде или интраоперационно (49). Как уже было сказано выше, для проведения целого ряда вмешательств, известных как «краниотомия в сознании», необходимо поддержание словесного контакта с пациентом во время операции. Возможность быстрого послеоперационного пробуждения и восстановления сознания является одним из основных требований к анестетику в связи с необходимостью раннего послеоперационного неврологического контроля.

В-пятых, это особенности анестезии, связанные с необходимостью проведения интраоперационного электроэнцефалографического контроля. В нейрохирургической практике часты операции, направленные на хирургическое удаление очага эпилепсии. Прицельный интраоперационный поиск этого очага невозможен, если анестетик изменит нативную ЭЭГ (49).

В-шестых, это особенности анестезии, связанные с интраоперационным положением больного. Сюда относятся постуральные реакции кровообращения и изменение дыхания в атипичных положениях (лежа на животе, на боку, полусидя, сидя). Отдельно следует отметить высокий риск воздушной эмболии в положениях полусидя и сидя и требование к анестетику не увеличивать объем воздушного эмбола (49, 185, 191, 192).

В-седьмых, и это, пожалуй, самое главное, оперативное вмешательство на головном мозге сопряжено с риском интраоперационной ишемии головного мозга с последующими тяжелыми (вплоть до летального исхода) интра- и послеоперационными осложнениями (49, 191). Во избежание интраоперационной гипоксии-ишемии анестетики должны определенным образом влиять на основные параметры интракраниальной системы и оказывать нейропротективное действие.

2. Параметры интракраниальной системы и предупреждение интраоперационной ишемии.

Любая нейрохирургическая операция угрожаема по развитию интраоперационного повреждения головного мозга и его ишемии.

Многие больные попадают на операционный стол уже с развившимся отеком мозга и выраженной внутричерепной гипертензией. Это больные с травматическим повреждением головного мозга, нетравматическими кровоизлияниями, объемными образованиями головного мозга, гидроцефалией различного происхождения. У таких больных отек мозга усугубляет ишемию, и, развиваясь по замкнутому кругу, ишемические повреждения усугубляют отек мозга. Нарастание ВЧД чревато остановкой перфузии головного мозга (195).

Другая группа больных, угрожаемых по интраоперационной ишемии – это больные с богато васкуляризованными опухолями и сосудистыми мальформациями. Здесь практически на любом этапе операции возможна острая массивная кровопотеря с быстрым развитием гемической гипоксии. Нелишне напомнить, что мозг является органом наиболее чувствительным к острой циркуляторной и гемической гипоксии.

Отдельно стоят оперативные вмешательства с временным выключением кровотока по магистральным артериям – каротидная эндартерэктомия, клипирование церебральных аневризм. И хотя больных тщательно готовят к таким операциям, выясняя возможности коллатерального кровотока, а сами операции проводят под электроэнцефалографическим контролем, позволяющим быстро выявить ишемию в бассейне выключенной артерии, исключить вероятность послеоперационного неврологического дефицита вследствие ишемии невозможно (49).

Целая группа оперативных вмешательств, в первую очередь, вмешательства на структурах задней черепной ямки и позвоночнике, сопряжены с риском воздушной эмболии сосудов легких и головного мозга. Здесь ишемия вследствие эмболии сосудов мозга может быть усугублена вентиляционной гипоксией вследствие эмболии сосудов легких (49, 181, 185, 192).

Наконец, практически все нейрохирургические больные подвержены риску ретракционной ишемии вследствие давления, оказываемого ретракторами на ткань мозга.

Анестезиологическое пособие направлено на защиту мозга от интраоперационной ишемии. Предотвращение интраоперационной ишемии во многом зависит от влияния анестетиков на основные параметры интракраниальной системы, определяющие перфузию мозга – ЦПД, ВЧД, МК.

Идеальный анестетик с точки зрения поддержания перфузии головного мозга и профилактики гипоксии-ишемии головного мозга во время анестезии должен поддерживать стабильное ЦПД, а именно:

1. Поддерживать стабильное среднее АД, т.е. поддерживать стабильный сердечный выброс (не оказывать отрицательное инотропное действие) и стабильное ОПСС (не оказывать выраженное вазодилатирующее действие).
2. Поддерживать стабильное ВЧД, т.е. не повышать исходное ВЧД, а при внутричерепной гипертензии – снижать его без эффекта отдачи. Иными словами, анестетик не должен провоцировать или усугублять вазогенный или цитотоксический отек мозга. Это значит, что анестетик не должен:
 - нарушать проницаемость ГЭБ;
 - вызывать водно-электролитные нарушения с развитием гипо- или гиперосмолярности;
 - влиять на продукцию и резорбцию ликвора;
 - активизировать метаболизм головного мозга и потребление мозгом кислорода, в т.ч. провоцируя судорожную активность;
 - увеличивать МК и кровенаполнение мозга, либо увеличение мозгового кровотока не должно сопровождаться вазодилатацией мозговых сосудов;
 - нарушать сопряжение мозгового кровотока и метаболизма;
 - нарушать метаболическую, химическую и миогенную ауторегуляцию мозгового кровотока;
 - вызывать «обкрадывание», перераспределяя кровоток из ишемизированных зон, где сосуды находятся в состоянии максимальной вазодилатации, в неишемизированные зоны; наоборот, желательно наличие эффекта Робин Гуда (обратное обкрадывание), когда анестетик вызывает вазоконстрикцию в здоровых участках, направляя кровоток в максимально расширенные сосуды ишемизированной зоны;
 - вызывать снижение или повышение среднего АД до значений, при которых не работает миогенная ауторегуляция;
 - влиять на газовый состав крови (49, 181, 185, 192).

Теперь рассмотрим влияние ксенона на эти параметры. Как уже было сказано выше, ксенон не изменяет газовый состав крови, не влияет на водно-электролитное состояние, не провоцирует перекисное окисление липидов. Влияние ксенона на проницаемость ГЭБ не изучалось. Влияние ксенона на продукцию и резорбцию ликвора так же не изучалось. Существуют лишь данные о том, что другие анестетики способны увеличивать продукцию ликвора (7, 168). Влияние ксенона на судорожную активность не изучалось. Имеются только данные о том, что во время анестезии ксеноном при уровне анестезии, соответствующей биспектральному индексу 40-60% на ЭЭГ отмечалась

синхронизация и записывались низкочастотные ритмы (дельта и тета) (161) (183). Влияние ксенона на среднее АД подробно описано выше. Следует подчеркнуть, что ксенон обеспечивает гемодинамически стабильное течение анестезии, что позволяет поддерживать гемодинамическую составляющую перфузии мозга на стабильно высоком уровне.

3. Влияние ксенона на метаболизм мозга, МК, сопряжение метаболизма и кровотока, ауторегуляцию мозговых сосудов и ВЧД.

Данные о влиянии ксенона на МК более чем противоречивы. Здесь можно с полным правом употребить крылатую фразу «мнения ученых разошлись». Исторически сложилось, что интерес к ксенону был обусловлен, в первую очередь, его хорошей диффузионной способностью и возможностью применения в функциональной диагностике с целью оценки кровотока. Радиоактивные и стабильные изотопы ксенона долгое время применялись и применяются при компьютерной томографии с целью оценки регионарного кровотока в поврежденных участках головного мозга. Очевидно, что достоверность исследования мозгового кровотока напрямую зависит от «нейтральности» ксенона в отношении мозгового кровотока, т.е. свойства не увеличивать его. Это входит в противоречие с приведенными в начале нашего обзора характеристиками ксенона как анестетика, увеличивающего органной и в том числе церебральный кровоток. Вместе с вопросом достоверности исследования встала и проблема влияния ксенона на ВЧД. Как уже было отмечено, повышение мозгового кровотока является фактором нарастания внутричерепной гипертензии. Понятно, что томографическое исследование с усилением ксеноном показано больным с внутричерепной патологией. В большинстве случаев такие больные уже страдают от внутричерепной гипертензии, и дальнейшее повышение внутричерепного давления для них не безопасно.

В работах двадцатилетней давности исследователи были единодушны: краткосрочная ингаляция ксенона приводит к такому увеличению регионарного МК, которое не позволяет использовать ксенон для оценки мозгового кровотока (85, 105). Junck приводит данные, согласно которым ингаляция 80% ксенона в течение 1 или 2 мин или ингаляция 40% ксенона в течение 2 мин вызывает повышение кровотока в коре на 75-96% (105). Hartmann, однако, добавляет, что повышение МК отмечалось при краткосрочной ингаляции ксенона, а при длительной ингаляции наблюдалось снижение МК (85). Так или иначе, долгие годы считалось, что ксенон повышает МК и с ним ВЧД. Такая позиция не могла не отразиться на внимании нейроанестезиологов к ксенону.

Со временем тенденции изменились. Многие ученые признавали, что ксенон увеличивает МК, но изучали не просто величину МК, а сопряжение МК с метаболизмом,

регуляторные механизмы и конечное влияние на ВЧД. Акцент сместился с величины МК на собственно величину ВЧД и адекватность перфузии мозга. Эта двойственность лучше всего отражена в классической работе Plougmann et al (137). Авторы пишут, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой (менее 7 баллов по шкале комы Глазго) и изначальной умеренной гипервентиляцией ($\text{PaCO}_2 = 32$ мм рт.ст.) ингаляция 33% ксенона достоверно и значительно повышала ВЧД и снижала ЦПД, причем ВЧД оставалось резистентным к увеличиваемой гипервентиляции. Правда, с оговоркой, что резистентность отмечалась только у больных с изначальной более низким ВЧД и более высоким ЦПД. Авторы предположили, что имеется высокая индивидуальная вариабельность в изменении МК в ответ на ингаляцию ксенона. Далее авторы рекомендуют у больных с внутричерепной гипертензией во время ингаляции ксенона все же применять гипервентиляцию. И, наконец, в последнем выводе авторы указывают, что, исходя из значений артерио-венозной разницы по кислороду, ксенон не вызывает ни олигемии, ни ишемию.

Тон более поздних работ не категоричен. Есть даже сообщение о том, что ксенон снижает МК в зрительной коре (113). Nahn описывает увеличение линейной скорости кровотока при ингаляции ксенона, но параллельно указывает на его положительные гемодинамические эффекты, заключая, что ксенон был бы идеальным анестетиком, если бы не его влияние на МК (82). Norn также подтверждает увеличение регионарного МК, но описывает выраженные индивидуальные различия (97). Schmidt приводит следующие данные: после ингаляции 79% ксенона перфузия ствола мозга возросла на 63%, коры – на 38%, продолговатого мозга – на 35%, мозжечка – на 34%; и рекомендует применять ксенон у больных с внутричерепной гипертензией с осторожностью (156). В ряде работ показано, что во время насыщения ксеноном регионарный МК увеличивается, а по достижении равновесного состояния остается в стадии плато (68, 98). Frietsch et al продемонстрировали, что во время равновесного состояния значения регионарного МК и потребления мозгом глюкозы не отличались от значений в контрольной группе, не получавшей анестетик (68). При этом в группе ксенона сопряжение мозгового кровотока и метаболизма было сохранено, хотя и установлено на более высоком уровне. В исследованиях Darby et al ингаляция 33% ксенона на фоне гипервентиляции приводила к повышению ВЧД, но не более чем на 1 мм рт.ст (51, 52). Schmidt et al в последовательной серии работ отмечают сохранность ауторегуляции при ингаляции ксенона в максимальной концентрации (79%), отсутствие повышения регионарного МК и ВЧД и сохранность ауторегуляции при ингаляции ксенона в концентрации 75% в течение 4 часов (в отличие от закиси азота, которая существенно увеличивала МК и ВЧД) (154, 157, 159). Следует

отметить, что ВЧД в этих работах измерялось прямым способом при помощи датчика внутричерепного давления. Таким образом, авторы заключили, что ксенон безопасен у больных с внутричерепной гипертензией, а добиться снижения ВЧД при ингаляции ксенона можно при помощи гипервентиляции. Кроме того, по соотношению лактат/пируват и уровню глицерола исследователи подтвердили отсутствие у ксенона нейротоксического действия в сравнении с закисью азота (158). Апологией ксеноновой анестезии можно считать статью Fink et al, в которой написано, что ксенон не влияет на регионарный МК и ауторегуляцию МК и поэтому может применяться в нейроанестезиологии (67).

Итак, однозначный вывод о благоприятном влиянии ксенона на параметры интракраниальной системы сделать сложно. Но в последнее время прослеживается четкая тенденция к признанию ксенона в качестве анестетика для нейрохирургических вмешательств. И основания для этого весьма серьезные. Пусть ксенон не «идеален» с точки зрения влияния на параметры интракраниальной системы, стали известны другие механизмы предотвращения ксеноном интраоперационной ишемии и улучшения неврологического исхода. Опосредованная ксеноном блокада NMDA-рецепторов позволила причислить ксенон к препаратам с нейропротективным действием.

3. Механизмы нейропротекции. Ксенон как нейропротектор.

Известно, что в основе вторичного повреждения головного мозга, во многом определяющего исход острой церебральной патологии, лежит явление эксцитотоксичности. Образующиеся в процессе ишемии, гипоксии и реперфузии свободные радикалы вызывают высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата. Одновременно с этим нарушается обратный захват глутамата. Глутамат взаимодействует с NMDA-рецепторами, в результате открываются вольтаж-зависимые медленные кальциевые каналы и начинается неконтролируемое накопление кальция в клетке. Повышение концентрации свободного внутриклеточного кальция запускает процесс образования мощных межклеточных мессенджеров, таких как оксид азота и метаболиты жирных кислот. Опосредованный кальцием каскад внутриклеточных реакций быстро приводит к внутриклеточному ацидозу и гибели нейрона. Для запуска нейродегенеративных процессов через взаимодействие глутамата с NMDA-рецептором достаточно короткой, всего в несколько минут, ишемии. Современные исследования направлены на размыкание замкнутого круга, возникающего при ишемии и реперфузии. Ведется поиск путей фармакологического воздействия на процессы, вызывающие вторичное повреждение ЦНС. Изучаются все звенья цепи: образование свободных радикалов, накопление возбуждающей аминокислоты глутамата, взаимодействие глутамата с NMDA-

рецепторами, открытие кальциевых каналов, накопление внутриклеточного кальция и т.д. Исследуются возможности применения ингибиторов высвобождения глутамата, антагонистов NMDA-рецепторов, блокаторов вольтаж-зависимых кальциевых каналов, ингибиторов образования супероксида (ингибиторов простагландинсинтазы, 5-липоксигеназы, ксантиноксидазы), естественных (СОД, альфа-токоферол) или синтетических ловушек свободных радикалов, хелатов железа, стабилизаторов клеточных мембран.

Ксенон – естественный антагонист NMDA-рецепторов.

В отличие от других анестетиков с аналогичным действием (закиси азота и кетамина), ксенон не обладает нейротоксичностью, что может быть связано с их различным влиянием на высвобождение дофамина (118, 151). В работах Ma et al. крысам вводили ксенон NMDA и оценивали экспрессию гена *c-Fos* в гипоталамусе как показатель повреждения нервной ткани (118). Было показано, что ксенон оказывал дозозависимое подавляющее воздействие на экспрессию этого гена, тогда как закись азота и кетамин оказывали дозозависимое стимулирующее воздействие. Нивелировать отрицательное воздействие закиси азота и кетамина удалось при помощи галоперидола – антагониста допаминовых рецепторов. Это исследование еще раз подчеркнуло уникальность ксенона в ряду анестетиков. Лишь в немногочисленных работах, где не ставится под сомнение нейропротективное действие ксенона, предполагают наличие у него нейротоксичности при использовании высоких концентраций (выше 75%) (1, 2, 54). Тем не менее, при использовании ксеноно-кислородной смеси 75:25 Schmidt et al отмечают, что после четырехминутной остановки кровообращения и последующей реперфузии у свиней уровень маркера нейронального повреждения глицерола во время реперфузии был ниже и быстрее возвратился к норме в группе ксенона по сравнению с контрольной группой, получившей ТВВА (155).

Говоря о биохимических показателях нейронального повреждения, следует отметить, что ксенон оказывает дозозависимое действие. В работе Wilhelm et al было показано, что при воздействии на культуру клеток нейрон-глия депривацией кислорода ксенон в концентрации 60% снижал уровень ЛДГ до исходного, а при воздействии NMDA и глутаматом ксенон в концентрации 75% снижал уровень ЛДГ на 80%. Сходные результаты были получены *in vivo*. Важно, что биохимические результаты *in vivo* (на крысах) соотносились с гистологическими результатами при оценке дегенерации нейронов в *nucleus arcuatus* гипоталамуса (177). В исследовании Nomi так же получена корреляция между положительным влиянием ксенона на функциональный исход и

гистологическими данными о размере очага инфаркта у мышей через 24 часа после 60минутной окклюзии средней мозговой артерии (95).

Аналогичные результаты получены в работах Dingley, в которых у новорожденных крыс моделировали гипоксический инсульт, перевязывая одну из сонных артерий (58). Животных поделили на 2 группы : получающих в течение 3 часов смесь 50%Xe / 30%O₂ / 20%N₂ или 30%O₂ / 70%N₂. Через неделю после гипоксии-ишемии в группе, получавшей ксенон, наблюдали выраженный общий защитный эффект (на 80% меньше повреждений), распространяющийся на кору/белое вещество, гиппокамп, базальные ганглии, таламус. Это позволило авторам заключить, что трехчасовая ингаляция ксенона после ишемии-гипоксии у новорожденных крыс обеспечивала кратковременную нейропротекцию. Результаты, полученные на крысах, дают основания надеяться на защитное действие ксенона при перинатальной асфиксии и уменьшение неврологического дефицита у новорожденных, испытавших гипоксию в родах. Авторы утверждают, что поскольку ксенон не обладает параллельно нейротоксическим действием и не имеет побочных эффектов при анестезии, он может стать препаратом выбора при лечении перинатальной гипоксии-ишемии у новорожденных.

Продолжая тему перинатальной ишемии-гипоксии, следует упомянуть работу Ma по комбинированному применению ксенона и гипотермии для нейропротекции при асфиксии новорожденных (116). *In vitro* использовали культивируемые нейроны, поврежденные депривацией глюкозы. Раздельное воздействие ксеноном и гипотермией не оказало нейропротективный эффект, совместное применение было более эффективным. *In vivo* создали ишемию-гипоксию у новорожденных крыс. Через четыре часа после ишемии на крыс воздействовали ксеноном и гипотермией. По морфологическим и функциональным критериям определили выраженное синергическое нейропротективное действие сочетания ксенона и гипотермии. Здесь акцент сделан не на способность ксенона блокировать NMDA-рецепторы, а на возможное его антиапоптотное действие. Высказано предположение, что не только гипотермия, но и ксенон обладают влиянием на апоптоз, и поэтому эффективны в терапии перинатальной асфиксии. Так же, как и Dingley et al, Ma et al показали на примере перинатальной асфиксии, что ксенон необходимо использовать в лечении острого ишемического повреждения головного мозга.

Интересно, что ксенон как антагонист NMDA-рецепторов способен потенцировать действие других препаратов или методик применяемых для борьбы с ишемией. Так, далеко не все анестетики можно сочетать с гипотермией. Например, закись азота в концентрации равной МАК оказывает стимулирующее действие на симпатическую нервную систему и повышает порог вазоконстрикции. В отличие от закиси азота ксенон

не вызывает симпатическую активацию и не повышает порог вазоконстрикции. В работе Goto поддерживали температуру среды 23° и определяли порог холодной вазоконстрикции по градиенту кожной температуры предплечье-палец кисти для смеси ксенон 43% / изофлуран 0,5%; закись азота 63% / изофлуран 0,5%; изофлуран изолированно 1,2% (73). Для смеси ксенон / изофлуран порог вазоконстрикции составил $34,6 \pm 0,8^\circ$; для смеси закись азота / изофлуран – $35,7 \pm 0,6^\circ$; изофлурана – $35,1 \pm 0,6^\circ$. Таким образом, низкий порог холодной вазоконстрикции позволяет сочетать ингаляцию ксенона с интраоперационной гипотермией и достигать синергизма в отношении интраоперационной гипоксии.

Совсем недавно (декабрь 2006г.) описано сочетанное нейропротективное действие ксенона и агониста альфа2-адренорецепторов дексметомидина *in vitro* (оценивалось по морфологическим критериям через неделю после депривации культуры клеток нейрон-глия глюкозы и кислорода) и *in vivo* (оценивалось по функциональному исходу через месяц после 90минутной окклюзии у мышей общей сонной артерии) (139). Это сообщение особенно интересно в свете появляющихся данных о достоинствах дексметомидина при краниотомии в сознании (3, 5, 6, 26, 66, 119, 124, 150). Таким образом, открываются перспективы сочетания ксенона с другими фармакологическими и не фармакологическими методами защиты мозга.

Другое новое направление в изучении нейропротективных свойств ксенона – это прекодиционирование ксеноном в условиях высокого риска гипоксии и ишемии. О профилактическом использовании ксенона для предупреждения развития ишемических повреждений в условиях гипоксии идет речь в статье Ma et al «Предварительное воздействие ксенона уменьшает повреждение мозга при асфиксии новорожденных у крыс» (117). Авторы изучали нейропротективную эффективность ксенона при использовании его перед инсультом (так называемое прекодиционирование). *In vitro* использовали культуру клеток нейрон-глия. Ишемию провоцировали депривацией кислорода и глюкозы. Перед ишемией на культуру клеток в течение двух часов воздействовали ксеноном. Через 24 часа после ишемии оценивали уровень лактатдегидрогеназы. Исследователи отмечают дозозависимое снижение высвобождения лактатдегидрогеназы из клеток, на которые перед ишемией воздействовали ксеноном. *In vivo* исследования проводились на подвергшихся асфиксии новорожденных крысах. Было отмечено, что предварительное воздействие ксенона уменьшало размеры инфаркта мозга. Более того, в течение месяца сохранялось улучшение неврологического статуса. Предварительная ингаляция ксенона способствовала увеличению уровня посттранскрипционного фактора pCREB (фосфорилированного цАМФ-зависимого

элемента связывающего белка) и повышающей регуляции белков Bcl-2 и нейротрофического фактора мозга. Высказано предположение, что выживание нейронов после прекондиционирования ксеноном связано с синтезом белков, регулируемым pCREB. К сожалению, пока достаточно мало работ, посвященных прекондиционированию ксеноном, чтобы можно было предположить, что со временем эта методика войдет в анестезиологическую практику, в первую очередь, в ситуациях, когда требуется антигипоксическая защита мозга в наркозе.

В статье Sanders с говорящим названием *Anesthesia induced neuroprotection* говорится о прекрасных результатах применения ксенона в ряду ингаляционных анестетиков воздействующих на NMDA-рецепторы (152). В статье Wilhelm et al. «Эффект ксенона на моделях нейронального повреждения *in vivo* и *in vitro*» авторы пишут, что необходимость исследований по ксенону связана с *«ключевой ролью NMDA-рецепторов в повреждении нейронов»* (177). Но несколько позже, в 2004г. появляется статья Patel, название которой – “No magic bullets: the ephemeral nature of anesthetic mediated neuroprotection” диссонирует с тоном практически всех указанных выше работ (136). Автор указывает на то, что исследователи в большинстве случаев изучали исход в течение недели после повреждения (а именно так обстояло дело в работах Ma, Wilhelm, Homi, Dingley). Однако, современные данные указывают на то, что постишемическое повреждение нейронов представляет собой динамический длительный процесс, и гибель нейронов продолжается в течение по меньшей мере нескольких недель после ишемии (47). Это объясняется иницированием воспалительного процесса в ткани мозга, подвергшейся ишемии. Уже известно, что важную роль в этом играет активация микроглии интерлейкином-1, а применение его антагонистов в эксперименте продемонстрировало хорошие результаты (8, 9). Таким образом, церебральную ишемию можно рассматривать как хронический воспалительный процесс. Предполагается, что воспаление ответственно за активацию механизмов апоптоза нейронов. Применение ингибиторов апоптоза, например, ингибитора синтеза белков циклогексимида также способствует уменьшению очага повреждения (60). Исходя из этого, Patel вводит понятия краткосрочной и долгосрочной нейропротекции. Пусть получены убедительные данные о краткосрочном положительном эффекте ингибиторов NMDA-рецепторов, дальнейшая их роль в предупреждении ишемии, т.е. долгосрочная нейропротекция практически не оценена. Не известно, как они влияют на воспалительный процесс в нервной ткани и обладают ли они антиапоптозным действием. Более того, сама значимость краткосрочной нейропротекции ставится под сомнение. По мнению Patel, учитывая продолжительность ишемического воспалительного процесса, короткое воздействие анестетика

непосредственно перед или сразу после ишемии не может повлиять на течение ишемического повреждения. Уже показано, что изофлуран, о нейропротективном действии которого говорили наравне с ксеноном, не оправдал себя в долгосрочной перспективе (65). Дополнительным доводом можно также считать неудовлетворительные долгосрочные результаты при применении фармакологического антагониста NMDA-рецепторов дизосилпина (27, 172).

Таким образом, однозначности в отношении нейропротективного действия ксенона нет. В недавнем обзоре Koerner, посвященном нейропротективному действию анестетиков, также подчеркивается, что положительное действие изофлурана и ксенона еще не подтверждено в долгосрочной перспективе (109). Тем не менее, уже появились сообщения о хорошем долгосрочном эффекте ксенона, правда, не в чистом виде, а в комбинации с другими противоишемическими методиками или препаратами. Среди приведенных выше работ можно выделить исследование Ма по комбинированию ксенона с гипотермией, где высказано предположение об антиапоптозном действии ксенона, и исследование Rajakumaraswamy по комбинированию ксенона с дексмететомидином, в котором также отмечается хороший функциональный исход (116, 139). Кроме того, хороший функциональный исход отмечен при проведении прекондиционирования ксеноном (117).

Очевидно, что существуют перспективы применения ксенона в качестве средства, направленного на предотвращение интраоперационной ишемии и улучшение неврологического исхода. Нейропротективные свойства ксенона требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraini JH, David HN, Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon. // *Ann N Y Acad Sci*. 2005. 1053: 289-300
2. Abraini JH, David HN, Nicole O. Neuroprotection by nitrous oxide and xenon and its relation to minimum alveolar concentration. // *Anesthesiology*. 2004.101: 260-1; author reply 1
3. Almeida AN, Tavares C, Tibano A. Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. // *Arq Neuropsiquiatr*. 2005. 63: 748-50
4. Altschuler EL. Xenon as neuroprotectant in acute stroke? // *Med Hypotheses*. 2001. 56: 227-8
5. Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003.15: 263-6
6. Ard JL, Jr., Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. // *Surg Neurol*. 2005. 63: 114-6; discussion 6-7

7. Artru AA. Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol* . 1993. 5: 178-86
8. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. *J Neurosci Res* . 2004. 78: 151-6
9. Basu A, Krady JK, O'Malley M. The type 1 interleukin-1 receptor is essential for the efficient activation of microglia and the induction of multiple proinflammatory mediators in response to brain injury. *J Neurosci* . 2002. 22: 6071-82
10. Baum J. [Low flow anesthesia]. *Anaesthesist* .2004. 43: 194-210
11. Baum J. [Low flow systems with and without nitrous oxide]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* . 2001. 36: 648-51
12. Baum JA. Low-flow anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* . 1996. 13: 432-5
13. Baum JA. Low-flow anaesthesia: the sensible and judicious use of inhalation anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* . 1997. 111: 264-7
14. Baum JA. Low-flow anesthesia: theory, practice, technical preconditions, advantages, and foreign gas accumulation. *J Anesth* . 1999. 13: 166-74
15. Baum JA. New and alternative delivery concepts and techniques. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* . 2005. 19: 415-28
16. Baum JA, Aitkenhead AR. Low-flow anaesthesia. *Anaesthesia* . 1995. 50 Suppl: 37-44
17. Baumert JH, Falter F, Eletr D. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* . 2005. 49: 743-9
18. Baumert JH, Hecker KE, Hein M. Effects of xenon anaesthesia on the circulatory response to hypoventilation. *Br J Anaesth* . 2005. 95: 166-71
19. Baumert JH, Hecker KE, Hein M. Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs. *Br J Anaesth* . 2005. 94: 727-32
20. Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K. Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. *Br J Anaesth* . 2002. 88: 540-5
21. Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K et al. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. *Br J Anaesth* .2000. 85: 712-6
22. Baxter AD. Low and minimal flow inhalational anaesthesia. *Can J Anaesth* . 1997. 44: 643-52; quiz 52-3
23. Bedi A, McBride WT, Armstrong MA. Xenon has no effect on cytokine balance and adhesion molecule expression within an isolated cardiopulmonary bypass system. *Br J Anaesth* . 2002. 89: 546-50
24. Bedi A, McCarroll C, Murray JM. The effects of subanaesthetic concentrations of xenon in volunteers. *Anaesthesia* . 2002. 57: 233-41
25. Behnke JP VO. Respiratory resistance, oil, water, solubility and mental effects of argon compared with helium and nitrogen. *Amer J Physiol* . 1939.126: 409-15
26. Bekker AY, Kaufman B, Samir H, Doyle W. 2001. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth Analg* 92: 1251-3
27. Block F BI, Nolden-Koch M. 2001. Inflammation contribute to the postponed ischemic neuronal damage following treatment with glutamate antagonists in rats. *Neurosci Lett* 298: 103-6
28. Boomsma F, Ruprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B. 1990. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 45: 273-8
29. Burov NE, Arzamastsev EV, Kornienko L, Kudimova LA. 2002. [Influence of xenon on reproductive function]. *Anesteziol Reanimatol*: 71-2
30. Burov NE, Arzamastsev EV, Kornienko L, Kudimova LA. 2002. [Investigation of the teratogenic and embryotoxic action of xenon]. *Anesteziol Reanimatol*: 69-70

31. Burov NE, Arzamastsev EV, Kornienko L, Terekhova OA, Eliseeva IL. 2002. [Study of immunodepressive and allergic effects of xenon]. *Anesteziol Reanimatol*: 71-2
32. Burov NE, Dzhabarov DA, Ostapchenko DA, Kornienko L, Shulunov MV. 1993. [Clinical stages and subjective sensations in xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol*: 7-11
33. Burov NE, Ivanov GG, Ostapchenko DA, Dzhabarov DA, Kornienko L, Shulunov MV. 1993. [Hemodynamics and function of the myocardium during xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol*: 57-9
34. Burov NE, Kornienko L, Arzamastsev EV, Korotich AN, Golubykh VL. 1998. [Study of xenon toxicity in a subchronic experiment]. *Anesteziol Reanimatol*: 58-60
35. Burov NE, Kornienko L, Dzhabarov DA, Mironova, II, Morozova VT, et al. 1993. [Effect of xenon anesthesia on morphology and the blood coagulation system]. *Anesteziol Reanimatol*: 14-8
36. Burov NE, Kornienko L, Makeev GN, Potapov VN. 1999. [Clinical and experimental study of xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol*: 56-60
37. Burov NE, Makeev GN, Potanov VN, Kornienko L. 1997. [Alternative means for reducing the cost of xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol*: 71-4
38. Burov NE, Molchanov IV, Nikolaev LL, Rashchupkin AB. 2003. [The method of low-flow xenon anesthesia]. *Anesteziol Reanimatol*: 31-4
39. Burov NE, Molchanov IV, Potapov VN, Nikolaev LL. 2005. [Perspective in the development and supply of equipment for xenon anesthesia]. *Med Tekh*: 13-8
40. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froba G, et al. 1999. Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology* 91: 1378-86
41. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froba G, et al. 1999. Continuous arterial P(O₂) and P(CO₂) measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 90: 829-34
42. Casey ND, Chandler J, Gifford D, Falter F. 2005. Microbubble production in an in vitro cardiopulmonary bypass circuit ventilated with xenon. *Perfusion* 20: 145-50
43. Chieragato A, Fainardi E, Tanfani A, Martino C, Pransani V, et al. 2003. Mixed dishomogeneous hemorrhagic brain contusions. Mapping of cerebral blood flow. *Acta Neurochir Suppl* 86: 333-7
44. Chon D, Simon BA, Beck KC, Shikata H, Saba OI, et al. 2005. Differences in regional wash-in and wash-out time constants for xenon-CT ventilation studies. *Respir Physiol Neurobiol* 148: 65-83
45. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, et al. 2005. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 94: 198-202
46. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Rossaint R. 2005. Patients' self-evaluation after 4-12 weeks following xenon or propofol anaesthesia: a comparison. *Eur J Anaesthesiol* 22: 870-4
47. Coimbra C, Drake M, Boris-Moller F, Wieloch T. 1996. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. Evidence for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke* 27: 1578-85
48. Coles JP. 2006. Imaging of cerebral blood flow and metabolism. *Curr Opin Anaesthesiol* 19: 473-80
49. Cucchiara R BS, Michenfelder J. 1998. *Clinical neuroanesthesia*: Churchill Livingstone. 701 pp.
50. Cullen SC, Gross EG. 1951. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 113: 580-2

51. Darby JM, Nemoto EM, Yonas H, Melick J. 1991. Stable xenon does not increase intracranial pressure in primates with freeze-injury-induced intracranial hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 522-6
52. Darby JM, Yonas H, Pentheny S, Marion D. 1989. Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. *Surg Neurol* 32: 343-5
53. David HN, Anseau M, Lemaire M, Abraini JH. 2006. Nitrous oxide and xenon prevent amphetamine-induced carrier-mediated dopamine release in a memantine-like fashion and protect against behavioral sensitization. *Biol Psychiatry* 60: 49-57
54. David HN, Leveille F, Chazalviel L, MacKenzie ET, Buisson A, et al. 2003. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 1168-73
55. de Rossi LW, Horn NA, Baumert JH, Gutensohn K, Hutschenreuter G, Rossaint R. 2001. Xenon does not affect human platelet function in vitro. *Anesth Analg* 93: 635-40
56. de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. 2000. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 92: 1055-66
57. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, et al. 2001. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia* 56: 829-35
58. Dingley J, Tooley J, Porter H, Thoresen M. 2006. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke* 37: 501-6
59. Dinse A, Fohr KJ, Georgieff M, Beyer C, Bulling A, Weigt HU. 2005. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth* 94: 479-85
60. Du C HR, Scernansky C, Hsu C, Choi D. 1996. very delayed infarction after mild focal cerebral ischemia: a role for apoptosis? *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 195-201
61. Dutton RC, Laster MJ, Xing Y, Sonner JM, Raines DE, et al. 2006. Do N-methyl-D-aspartate receptors mediate the capacity of inhaled anesthetics to suppress the temporal summation that contributes to minimum alveolar concentration? *Anesth Analg* 102: 1412-8
62. Dutton RC, Zhang Y, Stabernack CR, Laster MJ, Sonner JM, Eger EI, 2nd. 2003. Temporal summation governs part of the minimum alveolar concentration of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 98: 1372-7
63. Eger EI, 2nd, Laster MJ, Gregory GA, Katoh T, Sonner JM. 2003. Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology* 99: 1059-61
64. Eger EI, 2nd, Liao M, Laster MJ, Won A, Popovich J, et al. 2006. Contrasting roles of the N-methyl-D-aspartate receptor in the production of immobilization by conventional and aromatic anesthetics. *Anesth Analg* 102: 1397-406
65. Elersy H, Sheng H, Lynch JR, Moldovan M, Pearlstein RD, Warner DS. 2004. Effects of isoflurane versus fentanyl-nitrous oxide anesthesia on long-term outcome from severe forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 100: 1160-6
66. Everett LL, van Rooyen IF, Warner MH, Shurtleff HA, Saneto RP, Ojemann JG. 2006. Use of dexmedetomidine in awake craniotomy in adolescents: report of two cases. *Paediatr Anaesth* 16: 338-42
67. Fink H, Blobner M, Bogdanski R, Hanel F, Werner C, Kochs E. 2000. Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: an experimental study in pigs. *Br J Anaesth* 84: 221-5
68. Frietsch T, Bogdanski R, Blobner M, Werner C, Kuschinsky W, Waschke KF. 2001. Effects of xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology* 94: 290-7

69. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, et al. 1999. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 91: 1047-52
70. Fukuda T, Nishimoto C, Hisano S, Miyabe M, Toyooka H. 2002. The analgesic effect of xenon on the formalin test in rats: a comparison with nitrous oxide. *Anesth Analg* 95: 1300-4, table of contents
71. Furuya Y, Hlatky R, Valadka AB, Diaz P, Robertson CS. 2003. Comparison of cerebral blood flow in computed tomographic hypodense areas of the brain in head-injured patients. *Neurosurgery* 52: 340-5; discussion 5-6
72. Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. 2004. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia* 59: 1178-83
73. Goto T, Matsukawa T, Sessler DI, Uezono S, Ishiguro Y, et al. 1999. Thermoregulatory thresholds for vasoconstriction in patients anesthetized with various 1-minimum alveolar concentration combinations of xenon, nitrous oxide, and isoflurane. *Anesthesiology* 91: 626-32
74. Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. 2000. Minimum alveolar concentration-awake of Xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 93: 1188-93
75. Goto T, Nakata Y, Morita S. 2002. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 97: 1129-32
76. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S. 2001. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology* 94: 782-9
77. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, et al. 2000. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* 85: 359-63
78. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. 1997. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 79: 595-9
79. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. 1997. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 86: 1273-8
80. Grocott HP, Sato Y, Homi HM, Smith BE. 2005. The influence of xenon, nitrous oxide and nitrogen on gas bubble expansion during cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 22: 353-8
81. Grogono. 1996. *Practical guides for low-flow and closed circuit anesthesia*. Presented at 11th world congress of anesthesiologists, Sydney
82. Hahn C WF, Stork J, Rath T, Schulte am Esch J. 2001. Effects of xenon on cerebral blood flow velocities are time-dependent. *Anesthesiology* 95
83. Hanne P, Goto T, Nakata Y, Ishiguro Y, Morita S. 2005. Nitrogen accumulation during closed circuit anesthesia depends on the type of surgery. *J Clin Anesth* 17: 504-8
84. Hargasser SH, Mielke LL, Entholzner EK, Kling M, Breinbauer BM, et al. 1995. Experiences with the new inhalational agents in low-flow anesthesia and closed-circuit technique. Monitoring and technical equipment. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 5 Suppl 2: 47-57
85. Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ, Wassmann HD, Schumacher HW. 1991. Effect of stable xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. *Stroke* 22: 182-9
86. Hecker K, Baumert JH, Horn N, Rossaint R. 2004. Xenon, a modern anaesthesia gas. *Minerva Anesthesiol* 70: 255-60

87. Hecker KE, Baumert JH, Horn N, Reyle-Hahn M, Heussen N, Rossaint R. 2003. Minimum anesthetic concentration of sevoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesth Analg* 97: 1364-9
88. Hecker KE, Reyle-Hahn M, Baumert JH, Horn N, Heussen N, Rossaint R. 2003. Minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane with different xenon concentrations in Swine. *Anesth Analg* 96: 119-24, table of contents
89. Heiss WD, Forsting M, Diener HC. 2001. Imaging in cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 14: 67-75
90. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, et al. 1998. Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89: 1166-73
91. Hirota K. 2006. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20: 69-79
92. Ho SS, Lam WW, Ng SC, Lam MK, Chan MT, et al. 2005. Cerebral vasoreactivity: a comparison of color velocity imaging quantification and stable xenon-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 184: 948-52
93. Hoffman EA, Chon D. 2005. Computed tomography studies of lung ventilation and perfusion. *Proc Am Thorac Soc* 2: 492-8, 506
94. Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R. 2001. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 86: 882-6
95. Homi HM, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, et al. 2003. The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 99: 876-81
96. Horn NA, Hecker KE, Bongers B, Baumert HJ, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. 2001. Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 634-8
97. Horn P, Vajkoczy P, Thome C, Muench E, Schilling L, Schmiedek P. 2001. Xenon-induced flow activation in patients with cerebral insult who undergo xenon-enhanced CT blood flow studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1543-9
98. Horn P, Vajkoczy P, Thome C, Quintel M, Roth H, et al. 2000. Effects of 30% stable xenon on regional cerebral blood flow in patients with intracranial pathology. *Keio J Med* 49 Suppl 1: A161-3
99. Hoshi T, Fujii Y, Takahashi S, Toyooka H. 2000. Effect of xenon on diaphragmatic contractility in dogs. *Can J Anaesth* 47: 819-22
100. Hoshi T, Fujii Y, Toyooka H. 2002. Comparative effects of xenon and nitrous oxide on diaphragmatic contractility in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 699-702
101. Inoue Y, Shiozaki T, Tasaki O, Hayakata T, Ikegawa H, et al. 2005. Changes in cerebral blood flow from the acute to the chronic phase of severe head injury. *J Neurotrauma* 22: 1411-8
102. Ishiguro Y, Saito H, Nakata Y, Goto T, Terui K, et al. 2000. Effect of xenon on endotracheal tube cuff. *J Clin Anesth* 12: 371-3
103. Ishizaki K, Yoon DM, Yoshida N, Yamazaki M, Arai K, Fujita T. 1995. Intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist reduces the minimum alveolar anaesthetic concentration of isoflurane in rats. *Br J Anaesth* 75: 636-8
104. Ishizaki K, Yoshida N, Yoon DM, Yoon MH, Sudoh M, Fujita T. 1996. Intrathecally administered NMDA receptor antagonists reduce the MAC of isoflurane in rats. *Can J Anaesth* 43: 724-30
105. Junck L, Dhawan V, Thaler HT, Rottenberg DA. 1985. Effects of xenon and krypton on regional cerebral blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 126-32
106. Jungwirth B, Gordan ML, Blobner M, Schmehl W, Kochs EF, Mackensen GB. 2006. Xenon impairs neurocognitive and histologic outcome after cardiopulmonary bypass combined with cerebral air embolism in rats. *Anesthesiology* 104: 770-6

107. K.H. M. 1937. Contributions to the theorie of narcosis. *France Faradey Soc* 33
108. Ke YC, Ho ST, Yi HD, Li CY, Wang JJ, et al. 2006. Closed-circuit anesthesia preserves skin blood flow during surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 44: 25-30
109. Koerner IP, Brambrink AM. 2006. Brain protection by anesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 19: 481-6
110. Kuroda Y, Strebel S, Rafferty C, Bullock R. 1993. Neuroprotective doses of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists profoundly reduce the minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) for isoflurane in rats. *Anesth Analg* 77: 795-800
111. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, et al. 1990. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335: 1413-5
112. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. 1946. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol* 105: 197-204
113. Liotti M, Martin CC, Gao JH, Roby JW, Mayberg HS, et al. 1997. Xenon effects on regional cerebral blood flow assessed by 15O-H₂O positron emission tomography: implications for hyperpolarized xenon MRI. *J Magn Reson Imaging* 7: 761-4
114. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. 2006. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: phase I study. *Anesthesiology* 104: 458-65
115. Luginbuhl M, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW. 2005. Xenon does not reduce opioid requirement for orthopedic surgery. *Can J Anaesth* 52: 38-44
116. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, et al. 2005. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 58: 182-93
117. Ma D, Hossain M, Pettet GK, Luo Y, Lim T, et al. 2006. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 199-208
118. Ma D, Wilhelm S, Maze M, Franks NP. 2002. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. *Br J Anaesth* 89: 739-46
119. Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. 2004. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 16: 20-5
120. Magnant J, Vecellio L, de Monte M, Grimbert D, Valat C, et al. 2006. Comparative analysis of different scintigraphic approaches to assess pulmonary ventilation. *J Aerosol Med* 19: 148-59
121. Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M. 1997. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth* 78: 326-7
122. Meyer KH NH. 1935. Beitrage zur theorie der narcose. *Biochem. Z* 277: 1-2
123. Mizuno K, Sumiyoshi R. 1998. Air contamination of a closed anesthesia circuit. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 128-30
124. Moore TA, 2nd, Markert JM, Knowlton RC. 2006. Dexmedetomidine as rescue drug during awake craniotomy for cortical motor mapping and tumor resection. *Anesth Analg* 102: 1556-8
125. Morita S. 1993. [An application of statistics to closed circuit anesthesia practice]. *Masui* 42: 1411
126. Morita S, Goto T, Niimi Y. 1994. [Closed circuit anesthesia: a perspective in clinical practice]. *Masui* 43: 746-52
127. Morita S, Goto T, Niimi Y. 1994. [Closed circuit anesthesia: its foundation and application]. *Masui* 43: 915-20
128. Morita S, Saito H, Hayashi T, Goto T, Niimi Y. 1995. [Measurements of ventilatory parameters during closed circuit anesthesia--comparisons with semiclosed circuit, high-flow anesthesia]. *Masui* 44: 210-5

129. Nagele P, Metz LB, Crowder CM. 2005. Xenon acts by inhibition of non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Anesthesiology* 103: 508-13
130. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Niimi Y, Morita S. 1999. Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation. *J Clin Anesth* 11: 305-9
131. Nakata Y, Goto T, Niimi Y, Morita S. 1999. Cost analysis of xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 11: 477-81
132. Nakata Y, Goto T, Saito H, Ishiguro Y, Terui K, et al. 2000. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 92: 1043-8
133. Natale G, Cattano D, Abramo A, Forfori F, Fulceri F, et al. 2006. Morphological evidence that xenon neuroprotects against N-methyl-DL-aspartic acid-induced damage in the rat arcuate nucleus: a time-dependent study. *Ann N Y Acad Sci* 1074: 650-8
134. Nishikawa K, MacIver MB. 2000. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses. *Anesthesiology* 92: 228-36
135. Ogata J, Shiraishi M, Namba T, Smothers CT, Woodward JJ, Harris RA. 2006. Effects of anesthetics on mutant N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 318: 434-43
136. Patel P. 2004. No magic bullets: the ephemeral nature of anesthetic-mediated neuroprotection. *Anesthesiology* 100: 1049-51
137. Plougmann J, Astrup J, Pedersen J, Gyldensted C. 1994. Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. *J Neurosurg* 81: 822-8
138. Preckel B, Weber N, Schlack W. 2004. [Xenon - noble gas with organprotective properties]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39: 456-62
139. Rajakumaraswamy N, Ma D, Hossain M, Sanders RD, Franks NP, Maze M. 2006. Neuroprotective interaction produced by xenon and dexmedetomidine on in vitro and in vivo neuronal injury models. *Neurosci Lett* 409: 128-33
140. Ramsay. 1915. *The gases of atmosphere. The history of their discovery*. London
141. Rasmussen LS, Schmehl W, Jakobsson J. 2006. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br J Anaesth* 97: 154-9
142. Reinelt H, Marx T, Schirmer U, Luederwald S, Topalidis P, Schmidt M. 2002. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anesthesiology* 96: 512-3
143. Reinelt H, Marx T, Schirmer U, Schmidt M. 2001. Xenon expenditure and nitrogen accumulation in closed-circuit anaesthesia. *Anaesthesia* 56: 309-11
144. Reinelt H, Schirmer U, Marx T, Topalidis P, Schmidt M. 2001. Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology* 94: 475-7; discussion 6A
145. Rosenwasser RH, Armonda RA. 2000. Diagnostic imaging for stroke. *Clin Neurosurg* 46: 237-60
146. Rudenko MI, Pas'ko VG, Andriushkin VN, Taubaev BM, Potapov VN. 2005. [Xenon anesthesia of the abdominal surgery]. *Voен Med Zh* 326: 14-5
147. Rudenko MI, Potapov VN, Taubaev BM. 2005. [The first experience and technical problems of xenon use in anesthesiology]. *Voен Med Zh* 326: 23-8
148. Rueckoldt H, Vangerow B, Marx G, Haubitz B, Meyer MC, et al. 1999. Xenon inhalation increases airway pressure in ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 1060-4
149. Saito H, Saito M, Goto T, Morita S. 1997. Priming of anesthesia circuit with xenon for closed circuit anesthesia. *Artif Organs* 21: 70-2
150. Sakaguchi Y, Takahashi S. 2006. [Dexmedetomidine]. *Masui* 55: 856-63

151. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M, Inada T, Maze M, et al. 2006. The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg* 103: 1459-63
152. Sanders RD, Ma D, Maze M. 2005. Anaesthesia induced neuroprotection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 461-74
153. Sase S, Honda M, Machida K, Seiki Y. 2005. Comparison of cerebral blood flow between perfusion computed tomography and xenon-enhanced computed tomography for normal subjects: territorial analysis. *J Comput Assist Tomogr* 29: 270-7
154. Schmidt M, Marx T, Armbruster S, Reinelt H, Schirmer U. 2005. Effect of Xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anesthesia in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 494-501
155. Schmidt M, Marx T, Gloggl E, Reinelt H, Schirmer U. 2005. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology* 102: 929-36
156. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J, Luderwald S, Armbruster S, et al. 2001. Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia. *Anaesthesia* 56: 1154-9
157. Schmidt M, Marx T, Papp-Jambor C, Schirmer U, Reinelt H. 2002. Effect of xenon on cerebral autoregulation in pigs. *Anaesthesia* 57: 960-6
158. Schmidt M MT, Armbruster S, Schirmer U, Reinelt H. 2001. Effects on cerebral cell metabolism and cell integrity of xenon anesthesia compared to TIVA/nitrous oxygen and TIVA/oxygen in pigs. *Anesthesiology* 95
159. Schmidt M MT, Armbruster S, Schirmer U, Reinelt H. 2001. Pathologic intracranial pressure is not increased further during 75% xenon inhalation and is partially reversible by hyperventilation. *Anesthesiology* 95
160. Schwarzkopf K, Schreiber T, Gaser E, Preussler NP, Hueter L, et al. 2005. The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in pigs. *Anesth Analg* 100: 335-9
161. Sclabassi RJ, Lofink RM, Guthkelch AN, Gur D, Yonas H. 1987. Effect of low concentration stable xenon on the EEG power spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 67: 340-7
162. Shimizu J, Oka H, Dono K, Sakon M, Takamura M, et al. 2003. Noninvasive quantitative measurement of tissue blood flow in hepatocellular carcinoma using xenon-enhanced computed tomography. *Dig Dis Sci* 48: 1510-6
163. Simon BA. 2005. Regional ventilation and lung mechanics using X-Ray CT. *Acad Radiol* 12: 1414-22
164. Solt K, Eger EI, 2nd, Raines DE. 2006. Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. *Anesth Analg* 102: 1407-11
165. Sta Maria N, Eckmann DM. 2003. Model predictions of gas embolism growth and reabsorption during xenon anesthesia. *Anesthesiology* 99: 638-45
166. Stabernack C, Sonner JM, Laster M, Zhang Y, Xing Y, et al. 2003. Spinal N-methyl-d-aspartate receptors may contribute to the immobilizing action of isoflurane. *Anesth Analg* 96: 102-7, table of contents
167. Suga K, Kawakami Y, Yamashita T, Zaki M, Matsunaga N. 2006. Characterization of ¹³³Xe gas washout in pulmonary emphysema with dynamic ¹³³Xe SPECT functional images. *Nucl Med Commun* 27: 71-80
168. Sugioka S. 1992. [Effects of sevoflurane on intracranial pressure and formation and absorption of cerebrospinal fluid in cats]. *Masui* 41: 1434-42
169. Suttner S, Boldt J. 2000. Low-flow anaesthesia. Does it have potential pharmacoeconomic consequences? *Pharmacoeconomics* 17: 585-90
170. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. 2002. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 96: 699-704

171. Suzuki T, Ueta K, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. 2003. Nitrous oxide and xenon inhibit the human ($\alpha 7$)5 nicotinic acetylcholine receptor expressed in *Xenopus* oocyte. *Anesth Analg* 96: 443-8, table of contents
172. Valtysson j HL, Andine P, Hagberg H, Person L. 1994. Neuropathological endpoints in experimental stroke pharmacotherapy: the importance of both early and late evaluation. *Acta Neurochir* 129: 58-63
173. Weber NC, Stursberg J, Wirthle NM, Toma O, Schlack W, Preckel B. 2006. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo. *Br J Anaesth* 97: 298-306
174. Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JI, Schlack W, Preckel B. 2006. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol* 539: 1-9
175. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Obal D, Mullenheim J, et al. 2005. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol* 144: 123-32
176. Weber NC, Toma O, Wolter JI, Wirthle NM, Schlack W, Preckel B. 2005. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br J Pharmacol* 146: 445-55
177. Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. 2002. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology* 96: 1485-91
178. Yamakura T, Harris RA. 2000. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 93: 1095-101
179. Yamazaki M. 1996. [The influence of intrathecal NMDA receptor antagonist on the isoflurane MAC and on the motor function]. *Masui* 45: 70-6
180. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I. 1995. Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anaesth* 42: 547-53
181. Бараш П., Куллен Б., Стэлтинг Р. 2004. *Клиническая анестезиология*. Москва: Медицинская литература
182. Буачидзе Л.Н. СВП. 1962. Наркоз ксеноном у человека. *Вестник АМН СССР*: 22-5
183. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. 2000. *Ксенон в анестезиологии*. 2000: Пульс. 291 pp.
184. Данелия Т.З., Островский В.Ю. 1985. Оценка общих метаболических потребностей у больных с тяжелыми поражениями головного мозга. *Вопр. нейрохир.*: 28-33
185. Дюк Д. 2005. *Секреты анестезии*. Москва: МЕДпресс-информ. 549 pp.
186. Китиашвили И.З., Буров Н.Е., Хрыкова У.И., Алексеева Л.М., Глушкова Т.Д. 2006. Медико-экономическая оценка ксеноновой анестезии. *Клиническая анестезиология и реаниматология* 3: 16-20
187. Лазарев Н.В., Люблина Е.И, Мадорская Р.Я. 1947. О наркотическом действии ксенона. *Физиол. журнал СССР* 34: 131-4
188. Лазарев Н.В. 1941. *Биологическое действие газов под давлением*. Ленинград: Медицина
189. Лихванцев В.В., Печерица В.В. 2003. *Современная ингаляционная анестезия*. Москва: ГЭОТАР-МЕД
190. Лубнин А.Ю. 2004. *Анестезия у пострадавших с черепно-мозговой травмой// Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы*. Москва
191. Маневич А.З., Салалыкин В.И. 1977. *Нейроанестезиология*. Москва: медицина. 319 pp.
192. Морган Д.Э., Михаил С.М. 2000. *Клиническая анестезиология*. Москва: Бином.Невский диалект
193. Лазарев Н.В. 1958. *Общее учение о наркозе и наркотиках*. Ленинград: Медицина

194. МЗ РФ. РМАПО. *Наркоз ксеноном. Методические рекомендации*. 2003. Москва
195. Потапов А.А. 1980. *показатели мозгового кровотока, метаболизма и ионного состава крови и ликвора у нейрохирургических больных в раннем послеоперационном периоде*, Москва. 157 pp.
196. Равуссин П., Бракко Д. 1999. Патофизиология мозгового кровообращения. *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*: 13-5
197. Руденко М.И., Пасько В.Г., Таубаев Б.М., Стец В.В. 2006. Опыт применения ксеноновой анестезии в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н.Бурденко. *Клиническая анестезиология и реаниматология* 3: 58-64