


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист по
анестезиологии-реаниматологии
Департамента здравоохранения
города Москвы


_____ Д.Н. Проценко
_____ 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения № 18



_____ 15 августа 2022 г.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ СЕДАЦИЯ КСЕНОНОМ
ПРИ ТЯЖЕЛОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Методические рекомендации № 97

Москва 2022

УДК:
ББК:
авторский знак:

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы: С.С. Петриков, А.К. Шабанов, О.А. Гребенчиков, А.К. Евсеев, А.Н. Кузовлев, Ш.Ж. Хусаинов, В.В. Кулабухов, Д.В. Чебоксаров, Г.Р. Рамазанов, Р.А. Черпаков

Рецензенты:

Проценко Д.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», главный специалист по анестезиологии-реаниматологии ДЗМ

Китиашвили И.З. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации городской клинической больницы №15 им. О.М. Филатова департамента здравоохранения города Москвы

Ингаляционная седация ксеноном при тяжелом ишемическом инсульте / сост. С.С. Петриков, А.К. Шабанов, О.А. Гребенчиков, А.К. Евсеев, А.Н. Кузовлев, Ш.Ж. Хусаинов, В.В. Кулабухов, Д.В. Чебоксаров, Г.Р. Рамазанов, Р.А. Черпаков М.: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2022. –37с.

Предназначение: методические рекомендации содержат сведения о технике проведения и эффектах ингаляционной седации ксеноном у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом в условиях искусственной вентиляции легких. Для реаниматологов отделений реанимации и интенсивной терапии любого профиля, ординаторов и студентов медицинских вузов.

Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Патогенетические механизмы профилактики и органопротекторной терапии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой»

*Данный документ является собственностью
Департамента здравоохранения города Москвы
и не подлежит тиражированию и распространению
без соответствующего разрешения*

ISBN

© Департамент здравоохранения
города Москвы, 2022

© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2022

© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. Ишемический инсульт – Общие сведения.....	6
1.1 Ишемический инсульт - Общая информация.....	6
1.2 Клиническое течение.....	7
1.3 Методы диагностики и оценки тяжести состояния.....	10
1.4 Терапия острого нарушения мозгового кровообращения.....	12
1.5 Критерии начала и требования к седации при инсультах.....	14
1.5.1 Синдром длительной инфузии пропофола.....	16
1.5.2 Ингаляционная седация.....	17
1.5.3 Применение ксенона в рамках нейропротекции.....	17
1.6 Заключение литературного обзора.....	19
2. Результаты сравнительного изучения внутривенной седации ксенона vs пропофолом.....	19
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.....	19
2.2 Методика интенсивного лечения.....	20
2.2.1 Методика проведения седации.....	20
2.2.2 Параметры мониторинга.....	21
2.3 Сравнительный анализ влияния вида седации на ассоциированные с острым нарушением мозгового кровообращения неврологические нарушения и динамику биохимических маркеров повреждения нервной ткани.....	25
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	28
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	29
Приложения.....	30
Список использованных источников.....	32
Тестовые задания.....	35

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВ ТЛТ	Внутривенная тромболитическая терапия
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ОНМК	Острая недостаточность мозгового кровообращения
ТИА	Транзиторная ишемическая атака
ТЭ	Тромбоэкстракция
ЦВБ	Цереброваскулярные болезни
ЦНС	Центральная нервная система
ЭКГ	Электрокардиография
ЭЭГ	Электроэнцефалография

Ингаляционная седация ксеноном при тяжелом ишемическом инсульте

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) занимают второе место в мире по причинам смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Распространение инсультов, в том числе и среди лиц молодого возраста, зачастую называют «тихой эпидемией». В структуре инсультов наиболее распространенным является ишемический тип, составляя до 80% от зарегистрированных случаев [2]. Согласно имеющейся статистики, ожидаемый рост частоты и тяжести инсультов уже к 2030 году может привести к 12% смертности от общей структуры летальных исходов в популяции [3]. В Российской Федерации ежегодная смертность от инсульта составляет 374 случая на 100000 населения [4], а уровень инвалидности среди перенесших инсульт составляет до 50% [5]. В связи с этим, поиск новых эффективных способов нейропротекции для лечения ишемического инсульта представляется актуальной задачей как с точки зрения возможности возвращения пациентов к полноценной жизни, так и с точки зрения минимизации социально-экономических потерь.

Наиболее тяжелым представляется вариант ишемического инсульта, когда на фоне угнетения сознания и нарушения тонуса отмечается высокий риск аспирационных осложнений, что, зачастую, требует протекции дыхательных путей – интубации и начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В крупном исследовании 2013 года коллективом авторов была проанализирована частота пневмоний у пациентов с инсультами, чье состояние потребовало начала ИВЛ [6]. Максимальный процент осложнений составлял 56,6%, что приводило к еще большему увеличению летальности. Формирование «порочного круга» - угнетения сознания, начала ИВЛ, присоединения пневмонии и, как следствие, удлинение сроков пребывания в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с формированием резистентной флоры ставит вполне конкретную задачу – максимально ранняя активизация данной категории пациентов [7]. И тут перед врачом-клиницистом встает дилемма. С одной стороны, на фоне активного воспалительного процесса в головном мозге прекращение седации может еще больше усугубить повреждение нервной ткани, а также обернуться дискомфортом для пациента. С другой – отсутствие регулярной оценки неврологического и когнитивного статуса может привести к формированию вторичных осложнений в результате необоснованно длительной ИВЛ [8].

В условиях сохраняющегося нейровоспаления наиболее перспективным представляется применение препарата, обладающего как противовоспалительными, так и седативными эффектами. Данным требованиям отвечает несколько лекарственных средств. Самый первый – дексмедетомидин (дексдор). Обладая рядом преимуществ – хорошей управляемостью, минимальным влиянием на функцию дыхания и относительно стабильным гемодинамическим профилем, препарат не лишен недостатка, являющегося в какой-то степени критическим в условиях нарушения сознания – формированием тахифилаксии [9]. Пропофол, наиболее широко применяемый в рутинной практике, в определенной степени является нейропротектором [10], однако также обладает существенным минусом – развитием синдрома инфузии пропофола (СИП). СИП характеризуется летальностью, достигающей 30% и проявляется в виде брадикардии, гипотонии, а также такие грубыми метаболическими нарушениями - ацидозом и гиперлипидемией, а в дальнейшем - рабдомиолизом и гепатомегалией [11]. Мидазолам, реланиум, кетамин и тиопентал не демонстрируют эффектов, позволяющих отдать им предпочтение как препарату выбора. Отчасти повлиять на нейровоспаление и обеспечить адекватную седацию способно применение ингаляционных анестетиков – севофлурана и изофлурана. В отношении данных препаратов накоплен неплохой клинический опыт

применения их в условиях ОРИТ для продолжительной седации у широкого спектра патологий [12]. Однако применение севофлурана у пациентов с риском развития внутричерепной гипертензии является дискуссионным вопросом и во много остается на совести врача, принимающего решение о начале его использования. Кроме того, доставка препарата в ишемизированный участок является трудноразрешимой задачей в виду как первичной окклюзии, так и развитием отёка, что еще больше усугубляет тканевую гипоксию.

Из препаратов, которые можно применять для седации и обладающих органопротекторными эффектами можно выделить ксенон. Являясь инертным газом с крайне высокой проникающей способностью, он сразу решает несколько проблем – не влияет на системы гомеостаза и достаточно легко попадает в поражённый участок. Учитывая, что сам процесс воспаления включает ряд ключевых звеньев, реализация противовоспалительных эффектов на клинически значимом уровне должна включать в себя воздействие сразу на несколько из них [13]. Таргетное воздействие ксенона, направленное на нивелирование апоптоза, нейровоспаления и усиление антиоксидантной защиты [14,15] может стать ключом к оптимальному балансу между седативными и органопротекторными эффектами. Как анестетик ксенон обладает выраженными анальгетическими эффектами, что позволяет отказаться от применения опиатов, или существенно ограничить их использование по сравнению с иными методами седации. Не подвергаясь метаболизму и выходясь из организма в неизменном виде, практически сразу после прекращения подачи ксенона в контур и снижения его концентрации ниже наркотической наступает пробуждение, что дополнительно облегчает оценку неврологического статуса. Учитывая обнадеживающие клинико-экспериментальные данные, нами было инициировано проспективное рандомизированное пилотное исследование, призванное оценить влияние седации ксеноном на уровень сознания, выраженность неврологических нарушений и интенсивность нейровоспаления у пациентов, перенесших ишемический инсульт и потребовавших по тяжести состояния начала ИВЛ.

1. Ишемический инсульт – Общие сведения

1.1. Ишемический инсульт - Общая информация

Согласно определениям, представленным в российских клинических рекомендациях 2020 года «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых»:

Ишемический инсульт - эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным инфарктом головного мозга

Инфаркт головного мозга - фокальный ишемический некроз вещества головного мозга.

К критериям, определённым в действующих клинических рекомендациях, согласно которым выставляется данный диагноз, относятся:

1. Патологоанатомические, нейровизуализационные или другие объективные данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга
2. Клинические данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга с симптоматикой, сохраняющейся ≥ 24 часов или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены.

На данный момент выделяют две основные причины, приводящие к ишемическому инсульту: острая окклюзия в результате попадания эмбола в просвет артерии и декомпенсация имеющегося стеноза, что приводит к критическому сужению просвета и развитию ишемии в бассейне сосуда.

Патогенез фокальной церебральной ишемии (в бассейне отдельных артерий вследствие тромбоза или эмболии) описывается классической триадой Вирхова: снижение

скорости кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышение свёртываемости крови. Острая фокальная ишемия мозга вызывает определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям, заканчивающимся гибелью клеток (инфарктом мозга). Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии. При развитии ишемического инсульта происходит запуск целого каскада патологических процессов, основными звеньями которого являются: окислительный дистресс, апоптоз нейронов и глии, а также нейровоспаление, которые определяют клинический исход и восстановление после инсульта [16]. Воздействие только на одно из звеньев патогенеза эффект от терапии может быть незначительным или вовсе отсутствовать. Это обуславливает необходимость поиска эффективной стратегии по минимизации повреждения нервной ткани путем воздействия сразу на несколько целевых точек.

1.2. Клиническое течение

Симптомы, характерные для транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта определяются прежде всего локализацией бассейна, который кровоснабжался пораженным сосудом. При оценке локализации поражения окклюзия каротидного бассейна встречается значительно чаще - 80 – 85% случаев, а в вертебрально-базиллярной системе несколько реже - 15 – 20% случаев.

К каротидным симптомам можно отнести:

- *Синдром внутренней сонной артерии:* проявления во много зависят от развитости коллатерального кровотока. Поражение характеризуется умеренно выраженной неврологической симптоматикой и часто проявляется в виде ГИА или малых инсультов. При окклюзии в области отхождения глазной артерии или проксимальнее этого участка характерно развитие офтальмоплегического синдрома Денни – Броуна, который характеризуется слепотой на стороне очага (вследствие ишемии сетчатки и зрительного нерва) и центральной гемиплегией или гемипарезом, иногда в сочетании с гемигипестезией на противоположной стороне. При окклюзии интракраниального отдела внутренней сонной артерии часто отмечается выраженная неврологическая симптоматика с развитием контралатеральных гемипарезов, гемигипестезии, нарушением высших психических функций.

- *Синдром передней мозговой артерии:* характеризуется развитием контралатерального центрального гемипареза с преобладанием в нижних конечностях. Парез в ноге более выражен в дистальных отделах, а в руке в проксимальных. Характерны симптомы орального автоматизма, хватательные рефлексы, психические расстройства (дурашливость, аспонтанность, неопрятность, абулия и др.), нарушения памяти. При поражении парацентральной дольки могут иметь место нарушения мочеиспускания и дефекации.

- *Синдром парацентральной артерии:* складывается из сочетания контралатерального пареза преимущественно дистальных отделов нижних конечностей, иногда с чувствительными нарушениями там же и нарушением контроля мочеиспускания и дефекации.

- *Синдром мозолисто-краевой артерии:* характерны апатоабулический синдром, лобная апраксия, снижение памяти.

- *Синдром средней мозговой артерии:* при окклюзии проксимального отдела СМА развивается тотальный инфаркт. Возникают контралатеральные очагу поражения гемиплегия или гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия. Гемипарез обычно бывает в большей степени выражен в верхних конечностях. При поражении коркового центра зрения возможен парез зрения в сторону, противоположную очагу поражения. При инфарктах в доминантном полушарии могут развиваться различные виды афазий – эфферентная и афферентная моторные афазии, сенсорная афазия, их сочетание. Медиальные инфаркты в

бассейне глубоких ветвей СМА приводит к формированию, синдрома трех «геми» (гемиплегия, гемианестезия, гемианопсия). Нарушение кровообращения в латеральных ветвях средней мозговой артерии, в том числе в корковых ветвях, формирует образование латеральных инфарктов. В целом, клиническая картина при поражении СМА крайне переменчива и нуждается в дополнительной инструментальной диагностике.

- *Синдром передней ворсинчатой артерии (синдром Монакова)*: наблюдаются контралатеральные очагу гемипарез, гемианопсия, гемианестезия, также возможны вазомоторные нарушения в паретичных конечностях.

Синдромы нарушения кровообращения в вертебрально-базилярной системе:

- *Синдром позвоночной артерии*: клиническая картина характеризуется мозаичностью поражения различных отделов мозгового ствола и мозжечка. Могут наблюдаться вестибулярные расстройства, нарушение статики и координации, иногда поражение мостового центра зрения и зрительные нарушения.

- *Синдром Хесслера*. развивается при окклюзии парамедианных ветвей позвоночной артерии. Характеризуется поражением чувствительных путей в покрышке продолговатого мозга на разном уровне. Различают три основных варианта.

Каудальный – инфаркт располагается латеральнее ядра и корешка подъязычного нерва, поражается спиноталамический путь, при этом развивается контралатеральная очагу гемигипалгезия;

Средний – развивается контралатеральная гемигипалгезия в сочетании с нарушением глубокой чувствительности, гемиатаксией (поражение медиальной петли и вестибуломозжечковых путей);

Верхний – наблюдается тотальная контралатеральная гемигипестезия или гемианестезия, иногда в сочетании со снижением слуха вследствие формирования очага повреждения в области слияния медиальной и латеральной петель.

- *Синдром задней нижней мозжечковой артерии (боковой синдром продолговатого мозга, синдром Валленберга – Захарченко)*: на стороне поражения отмечается парез мягкого неба и мышц глотки, гипестезия на лице, снижение роговичного рефлекса, гемиатаксия, синдром Клода Бернара – Горнера, нистагм при взгляде в сторону очага. На противоположной стороне отмечается снижение болевой и температурной чувствительности. Кроме того, в клинической картине могут присутствовать тошнота, рвота, головокружение, икота.

- *Медуллярные инфаркты продолговатого мозга*: возникают при нарушении кровоснабжения продолговатого мозга ветвями позвоночной артерии. При медиальных инфарктах отмечается синдром Джексона, при латеральных инфарктах – варианты синдрома Валленберга – Захарченко.

- *Синдром базилярной артерии (синдром Кубика – Адамса)*: сочетание центрального тетрапареза, нарушений чувствительности по проводниковому типу, поражение черепных нервов на уровне моста, реже на уровне среднего мозга. У большинства пациентов отмечается нарушение сознания, дыхательные расстройства. Зрачки могут быть узкими (при очаге в мосте) или широкими (при поражении глазодвигательного нерва). Нередко отмечается расхождение глазных яблок по горизонтали или по вертикали (синдром Гертвига – Мажанди). При нарушении кровотока в базилярной артерии или ее парамедианных ветвях могут возникать различные альтернирующие синдромы.

- *Синдром «изолированного человека» (синдром «запертого человека», синдром деафферентации, «locked-in-syndrom»)*: возникает при двустороннем инфаркте в бассейне базилярной артерии с поражением основания моста. В клинической картине наблюдаются тетраплегия или тетрапарез, псевдобульбарный синдром, паралич мимических и жевательных мышц при сохранности всех видов чувствительности. Сознание пациента сохранно, отмечается полная обездвиженность при возможных вертикальных движениях

взора и мигательных движениях. Сохраняется способность по команде открывать и закрывать глаза.

- *Синдром передней нижней мозжечковой артерии*: могут отмечаться симптомы поражение ядра лицевого нерва, синдром Клода Бернара – Горнера, нистагм, мозжечковая атаксия на стороне поражения, дизартрия, гипестезия на лице, иногда контралатерально очагу – гемипарез.

- *Синдром верхней мозжечковой артерии*: развиваются атаксия, интенционный тремор, синдром Клода Бернара – Горнера, контралатерально – центральный парез лицевой мускулатуры и половины языка, гемигипестезия, иногда поражение блокового нерва и парез взора в сторону очага.

- *Инфаркты среднего мозга*: характерны расширенные зрачки без реакции на свет, анизокория, расходящееся косоглазие, ограничение движения взора по вертикали, центральные парезы вплоть до тетраплегии. Возможны нарушение сна и бодрствования, синдром акинетического мутизма, галлюциноз Лермитта. При медиальном инфаркте среднего мозга развиваются синдромы Вебера, Бенедикта, верхнего и нижнего красного ядра. Дорсальный инфаркт проявляется офтальмоплегией (одно- или двусторонней), синдромом Парино.

- *Синдром бифуркации базилярной артерии*: отмечается двусторонняя слепота, иногда двусторонняя гемианопсия с сохранением центрального зрения, в ряде случаев корковая слепота (синдром Антона). Могут также наблюдаться изменение зрачковых рефлексов, надъядерный парез взора вверх, птоз, нарушение сна, галлюцинации, амнезия, гемибаллизм.

- *Синдром задней мозговой артерии*: может развиваться гомонимная контралатеральная гемианопсия с сохранением центрального зрения, иногда в сочетании со зрительной агнозией, при очагах в левом полушарии – с алексией и акалькулией. При поражении лимбической области наблюдаются нарушения сна, вегетативные расстройства, нарушение памяти на текущие события. Иногда отмечается контралатеральная гемигипестезия

- *Синдром таламоколенчатой артерии*: развивается контралатеральный преходящий гемипарез без повышения мышечного тонуса, гемигипестезия с гемидизестезией, таламические боли, иногда гиперкинезы с возможным формированием «таламической руки» и трофические нарушения.

- *Двусторонние инфаркты таламусов*: характерно коматозное состояние и двустороннее нарушение корково-спинномозговых связей. Инфаркты в заднемедиальных отделах таламусов характеризуются более длительным коматозным состоянием, которое может сменяться хроническим вегетативным состоянием или акинетическим мутизмом. Часто также может иметь место парез взора вверх, иногда вниз.

Схематичное изображение артерий головы и шеи представлены на Рисунок 1.

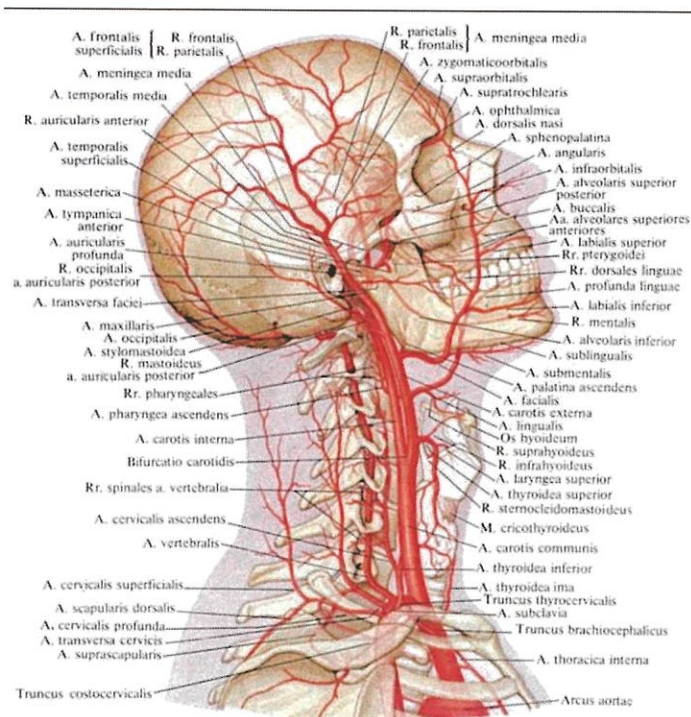


Рисунок 1. Артерии головы и шеи. Вид справа.

1.3 Методы диагностики и оценки тяжести состояния

Жалобы и анамнез.

В рамках сбора анамнестических данных и оценки жалоб пациента важно обращать внимание на следующие моменты:

- наличия или отсутствия нарушений двигательной, чувствительной сферы, нарушении когнитивных функций, включая речь, неврологических симптомов, связанных с нарушением функции того или иного черепно-мозгового нерва, таких как слабость мышц, нарушения чувствительности.
- наличия или отсутствия острых, или хронических заболеваний/состояний сердечно-сосудистой системы, предшествующих нарушениям функций ЦНС.
- время появления, скорость и динамику нарушений двигательной, чувствительной сферы, когнитивных функций, включая речь, неврологических симптомов, связанных с нарушением функции того или иного черепно-мозгового нерва, в так же общемозговых симптомов
- наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и применяемых лекарственных препаратов

Важно помнить, что все перечисленные пункты обладают доказательностью уровня **3С**, что связано как с невозможностью зачастую полностью и подробно собрать анамнез в виду речевых нарушений, так и с субъективным восприятием человека своего состояния.

Физикальное обследование

В физикальные методы обследования, рекомендованные у пациентов с подозрением на ишемический инсульт, входят следующие манипуляции:

- оценка дыхания и функции легких, а также сердечно-сосудистой системы, определение ранних признаков дисфагии.
- оценка исходной функции глотания для выявления ранних признаков дисфагии

- определение симптомов и признаков, которые могут прогнозировать острый инфаркт миокарда, кровотечение, повторный инсульт, гипертонические кризы, аспирационную пневмонию, сердечную и почечную недостаточность.
- при поступлении рекомендуется произвести оценку по Шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS).
- при поступлении рекомендуется произвести оценку уровня бодрствования пациента (до применения седатирующих препаратов) использовать шкалу комы Глазго
- при поступлении рекомендуется произвести оценку нарушений мышечного тонуса и двигательных функций пациента с учетом данных шкал MRC и Ашфорт

Стоит отметить, что все физикальные методы оценки, рекомендованные к рутинному применению, обладают уровнем доказательности не выше **2C**, так как имеют низкую специфичность и могут не всегда корректно коррелировать с тяжестью перенесенного инсульта. Также данные методы во многом зависимы от сроков от начала заболевания, существенно теряя информативность спустя каждые 24 часа.

Лабораторные диагностические исследования

Применяемые на сегодняшний день методы лабораторной диагностики имеют крайне низкую прогностическую значимость, не обладая достаточной чувствительностью и специфичностью по отношению к диагностируемой патологии. К рекомендованным методам стоит отнести:

- определение уровня гликемии, количества тромбоцитов для определения противопоказаний к проведению тромболитической терапии (данный пункт имеет самый низкий уровень доказательности – **4C** и служит, скорее, для оценки статуса пациента).
- Общий развернутый клинический анализ крови с определением СОЭ
- Биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка и гомоцистеина
- Коагулограмма
- Определение кислотно-щелочного состояния, электролитов крови
- Определение оксигенации с использованием, если возможно, пульсоксиметров
- Общий анализ мочи

Инструментальные диагностические исследования

В инструментальные исследования, рекомендованные к проведению у пациентов, с подозрением на ОНМК, можно отнести три основных метода: нейровизуализация головного мозга, визуализация сосудов головного мозга и другие методы. Вариабельность доказательности сильно отличается в зависимости от сроков, прошедших с момента начала первых симптомов, а также от локуса и генеза поражения. Далее будут приведены методы, обладающие уровнем доказательности не ниже **2B**. Также не будут затрагиваться специфические моменты: интерпретация данных КТ/МРТ, а также непосредственно требования к методам и точности проведения исследования.

Нейровизуализация головного мозга:

- Рекомендуется всем пациентам с признаками ОНМК в экстренном порядке проведение бесконтрастной КТ (Рисунок 2) или МРТ (Рисунок 3) и получение результатов исследования (заключения) в течение 40 минут от момента поступления пациента в стационар для дифференциальной диагностики формы ОНМК с целью определения тактики лечения. Данный пункт имеет наивысшую степень доказательности – **1A** и является стандартом при проведении диагностических мероприятий.
- Рекомендуется проводить повторную КТ головного мозга для уточнения объема инфаркта и наличия факта латеральной и/или аксиальной дислокации головного мозга пациентам при злокачественном инфаркте головного мозга на фоне острой закупорки проксимального сегмента СМА. При наличии грубой неврологической симптоматики и спорными или отрицательными результатами инструментальных исследований, рекомендовано повторное исследование спустя 8 часов.

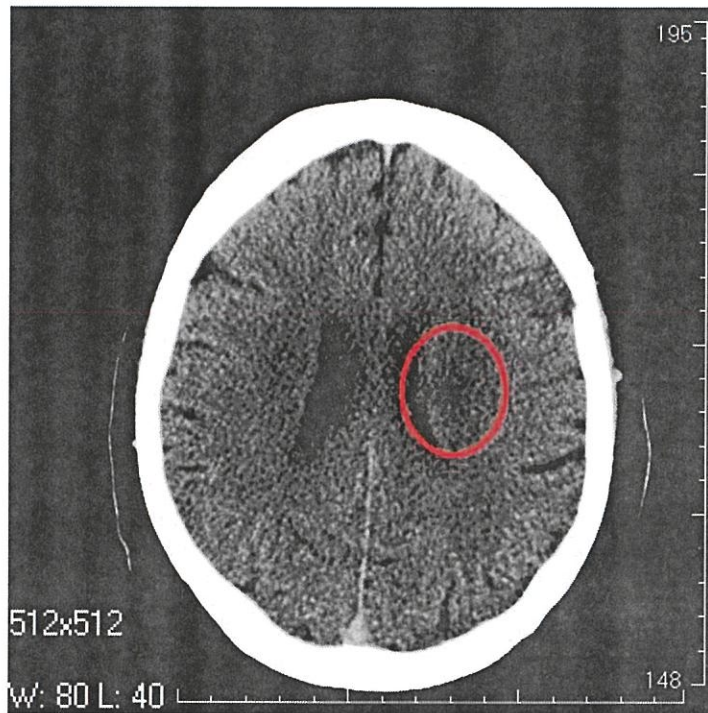


Рисунок 2. Очаг некроза при нативном КТ-исследовании головного мозга

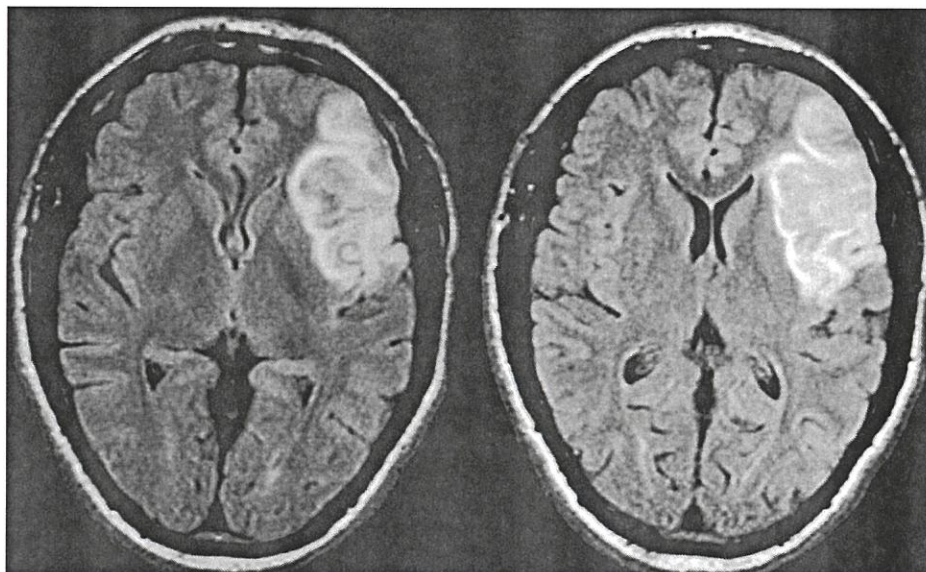


Рисунок 3. Очаг поражения нервной ткани в результате ишемического инсульта при МРТ-исследовании

Визуализация сосудов головного мозга

- Рекомендуется пациентам, которые являются потенциальными кандидатами на проведение механической тромбэктомии проведение визуализации внечерепных участков сонной и позвоночных артерий, а также дополнительное экстренное неинвазивное исследование сосудов головного мозга. Данный метод позволяет принять решение о технической возможности выполнения механической реканализации, наиболее точно определяя locus расположения тромба или критического стеноза.

- Рекомендуется для визуализации каротидной системы КТ-ангиография, контрастная МР-ангиография. Данный метод позволяет максимально точно оценить состояние сосудистого русла, в отличие от нативного исследования.

- отдельно можно выделить контрастные методы исследования при длительных сроках, а также с целью решения вопроса о целесообразности и безопасности проведения реканализации.

Другие инструментальные методы обследования

В данный раздел входят методы, не являющиеся специфическими для нарушения мозгового кровообращения, однако позволяющие оценить состояние сердечно-сосудистой системы. К ним относятся:

- 'ЭКГ' всем пациентам с ТИА и ишемическим инсультом при госпитализации (2В)
- проведение холтеровского мониторирования ЭКГ пациентам с ТИА/ИИ при наличии нарушений ритма сердца и неустановленным патогенетическим вариантом инсульта (2С)
- проведение трансторакальной эхокардиографии у пациентов с ТИА/ИИ для обнаружения скрытых кардиальных источников эмболии (2В)

Клинико-лабораторный мониторинг

В отношении данного типа мониторинга объём отслеживаемых параметров во многом зависит от локализации очага поражения, сроков и тяжести состояния. В него могут входить следующие пункты:

- проведение инвазивного мониторинга системной и легочной гемодинамики
- оценка внутричерепной гипертензии (ВЧГ)
- оценки тканевой оксигенации и температуры мозга по специальным показаниям

1.4 Терапия острого нарушения мозгового кровообращения

Терапию ишемического инсульта можно разделить на консервативную, заключающуюся в поддержание системы гомеостаза, а также медикаментозной коррекции сопутствующих нарушений и оперативную, когда выполняется механическая реканализация пораженного участка путем тромбэкстракции.

Консервативная терапия (базисная) - включает поддержание функций дыхания и кровообращения, коррекцию метаболических и волевых нарушений, контроль уровня артериального давления, профилактику и лечение таких состояний, как судороги, венозные тромбозы, дисфагия, аспирационные пневмонии и другие инфекционные осложнения, коррекцию повышенного внутричерепного давления.

- рекомендуется проведение мониторинга неврологического статуса, частоты сердечных сокращений, артериального давления, температуры тела и сатурации кислородом в течение 24 - 72 часов у пациентов с сохраняющейся общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой (2А)

- необходимо поддержание проходимости дыхательных путей и искусственная, либо вспомогательная вентиляция легких пациентам с острым инсультом при снижении уровня сознания или развитии бульбарной дисфункции, которая приводит к нарушениям функционирования дыхательных путей (1А). Данный пункт наиболее важен для анестезиологов-реаниматологов, так как поддержание проходимости дыхательных путей является приоритетной задачей.

- рекомендуется рассмотреть возможность ранней интубации трахеи с целью профилактики вторичного гипоксического повреждения мозга у пациентов с инсультом и оценкой по шкале комы Глазго (GCS) < 9 баллов, признаками повышенного внутричерепного давления, генерализованными судорожными приступами, инфарктом мозга, занимающим > 2/3 территории средней мозговой артерии, наличием смещения срединных структур при нейровизуализации (3В). Несмотря на сравнительно невысокий уровень доказательности, данный пункт подчеркивает важность своевременного перевода пациента на ИВЛ в зависимости от объёма поражения и уровня сознания.

- Рекомендуется подача дополнительного кислорода с целью поддержания сатурации крови кислородом по пульсоксиметру > 94% (А1) и не рекомендуется подача дополнительного кислорода при отсутствии гипоксии (А2).

- Не рекомендуется снижение артериального давления у пациентов с ишемическим инсультом, которые не получают реперфузионную терапию, при отсутствии у них выраженной артериальной гипертензии (> 200/110 мм рт. ст.) (A1). Также рекомендуется проводить коррекцию гипотензии и гиповолемии для поддержания системного уровня перфузии, необходимого для поддержания функционирования органов (A2). Данный аспект особенно важен при выборе метода седации в случае начала ИВЛ, так как ряд препаратов, применяемых в клинической практике, обладают нестабильным гемодинамическим профилем.

- Не рекомендуется назначение сосудорасширяющих средств пациентам с острым ишемическим инсультом (A1).

- в рамках рекомендации по инфузионной терапии стоит придерживаться рестриктивной тактики, избегая введения гипо- и гиперосмолярных растворов, а также по возможности избегать введения альбумина

- коррекция гипертермии рекомендована при повышении тела выше 38С (A2), а поиск инфекционных процессов – при температуре свыше 37,5С (A3). Отдельно стоит упомянуть нежелательность применения гипотермии в рамках терапии инсульта (3B).

- коррекцию уровня гликемии стоит проводить при повышении уровня глюкозы выше 10 ммоль/л (A2) и ниже 3,7 ммоль/л (A3).

- также стоит отметить поддержание адекватного нутритивного статуса, профилактику вторичных тромботических осложнений и адекватную позиционную терапию.

Дифференцированная терапия – включает в себя три основных направления: внутривенная (медикаментозная) тромболитическая терапия, механическая тромбэкстракция (тромбэмболектомия, тромбаспирация) и этапная реперфузия – «rtPA – bridging» – комбинация ВВ ТЛТ и механической реканализации (ВВ ТЛТ + ТЭ (ТА)): при окклюзии крупного сосуда проведение ВВ ТЛТ, в случае неэффективности – последующая механическая реканализация.

Далее будут приведены основные принципы дифференцированной терапии с наиболее высоким уровнем доказательности.

- рекомендуется проведение внутривенной тромболитической терапии, путем введения алтеплазы для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 4,5 часов после возникновения симптомов ишемического инсульта или последнего известного времени, когда у пациента не наблюдалось этих симптомов (A1).

- Рекомендуется при наличии показаний выполнять внутрисосудистые вмешательства (ВСТЭ) в каротидной системе как можно раньше, не дожидаясь окончания введения тромболитика или клинического эффекта от проводимой ТЛТ (A1). Оптимальные сроки выполнения внутрисосудистой тромбэкстракции несколько различаются в зависимости от пораженной артерии, но в целом должны выполняться в течении суток от начала заболевания.

Отдельной строкой выделяют антиагрегантную терапию, направленную на прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов и антикоагулянтную терапию, назначаемую для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения пациентам с высоким риском эмболии сердечного происхождения. В отношении данных видов терапии действуют принципы преобладания пользой над потенциальными рисками развития геморрагических осложнений (рекомендовано использование шкалы HAS-BLED), а также регулярный лабораторный скрининг эффективности назначаемых препаратов с корректировкой дозы по необходимости.

Лекарственная терапия направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций. С позиций доказательной медицины, назначение подобной категории препаратов не является абсолютно обоснованным, поэтому отсутствует «золотой стандарт» применения метаболической терапии в лечении

ишемического церебрального инсульта. Однако в результате общемирового опыта применения был выделен ряд препаратов, потенциально способных улучшить исход ишемического инсульта.

- депротенинизированный гемодериват крови телят (Актовегин) – **2В**
- винпоцетин – **3С**
- глицин – **2В**
- Метионил – глумил – гистидил – фенилаланил – пролил – глицил - пролин (Семакс) интраназально – **3С**
- Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота (Цитофлавин) – **2В**
- Лекарства на основе Полипептиды коры головного мозга скота (Кортексин) – **2С**
- Церебролизин – **2В**
- Цитиколин – **3В**
- Холина альфосцерат (Церебро, Глиатилин, Церетон, Ноохолин, Глиатилин) – **2С**
- Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) – **3В**

1.5. Критерии начала и требования к седации при инсультах

Согласно классическим представлениям о необходимости начала ИВЛ (Noehren, 1976) можно выделить ряд характерных явлений:

- частота дыхания 35 дыхательных движений в минуту и более;
- жизненной емкости легких менее 15 мл/кг массы тела;
- объеме форсированного выдоха менее 10 мл/кг;
- артериальном напряжении кислорода, P_{aO_2} менее 70 мм рт. ст.;
- артериальном напряжении углекислого газа P_{aCO_2} более 55 мм рт. ст. [17]

Помимо проявлений дыхательной недостаточности, в случае инсульта можно выделить ещё две причины:

- угнетении сознания до сопора/комы. Учитывая неустойчивый неврологический статус и возможность повреждения дыхательного центра в результате прогрессирования отёка вещества головного мозга, рекомендуется выполнение интубации и начала ИВЛ до развития респираторных осложнений [18].
- наличия выраженных глотательных расстройств и угнетении кашлевого рефлекса. Высокий риск аспирации, особенно на фоне угнетения сознания, зачастую приводит к развитию аспирационной пневмонии, что значительно усугубляет прогноз данной категории пациентов [19].

Однако, согласно данным последних исследований, излишне длительное пребывание пациентов в состоянии седации, а также её чрезмерная глубина, сопряжены с ухудшением прогноза и высоким риском развития осложнений [20]. Всё это приводит реаниматолога к двум фактически противоречивым задачам: поддержание умеренной глубины седации с целью ежедневной оценки неврологического статуса, с другой – недостаточная седация может быть сопряжена с дискомфортом для пациента и прогрессированием церебральной недостаточности за счет малого гипнотического эффекта. Оптимальный седативный препарат для применения в ОРИТ должен обладать рядом фармакологических свойств. К таким свойствам относятся: быстрое развитие седативного эффекта и простота управления глубиной седации, минимальное влияние на сердечно-сосудистую и респираторную системы, отсутствие накопления при пролонгированном использовании, при этом коммерческая стоимость препарата не должна быть выше существующих аналогов. К сожалению, большинство препаратов, рутинно применяемых в повседневной практике, не позволяют достичь этих целей. Применение продленной седации мидазоламом и дексмететомидином ограничено по времени, потому что данные препараты обладают способностью вызывать тахифилаксию [21]. Применение опиатов с целью седации способно негативно сказываться на моторике кишечника, препятствуя раннему началу энтерального питания. Другие разрешенные на сегодняшний день анестетики, такие как часто используемый диазепам, и более редкие

тиопентал и кетамин не обладают очевидными плюсами в сравнении с вышеописанными препаратами [22].

1.5.1. Синдром длительной инфузии пропофола

Самым часто встречаемым препаратом для седации в условиях ОРИТ является Пропофол – препарат, обладающий преимущественно седативным и гипнотическим действием, наиболее широко используемый в анестезиологии при индукции в анестезию (Рисунок 4). Он разрешен для использования в медицинских целях с 1989 года и имеет много важных преимуществ, таких как быстрое действие и короткая его продолжительность (около 15 минут). Пропофол обладает седативным, анксиолитическим и противосудорожным эффектом. Побочными эффектами от введения пропофола является снижение частоты сердечных сокращений и гипотония. Однако в виду своей химической формулы и особенностей метаболизирования в организме применение пропофола сопряжено с определенными рисками. В 1992 году появилось первое сообщение о гибели пятерых детей, находящихся на лечении в ПИТ от нарастающего метаболического ацидоза, брадиаритмии и прогрессирующей сердечной недостаточности на фоне седации высокими дозами пропофола [23]. Введение такого понятия, как «синдром инфузии пропофола» или “propofol infusion syndrome” (PRIS) заставило по-новому взглянуть на применение данного препарата. Термин был впервые введен Bray R. et al., который и описал 18 случаев данного осложнения в педиатрической практике.

Ключевыми проявлениями СИП являются: брадикардия, гипотония, а также такие грубые метаболические нарушения, как ацидоз и гиперлипидемия. Кроме того, для данного осложнения характерны явления рабдомиолиза и гепатомегалия [24]. В 1996 году был зарегистрирован первый случай лактат-ацидоза у взрослых, связанных с применением пропофола. Примечательно, что после прекращения введения пропофола отмечалось регрессирование всех симптомов. Первый случай летального исхода среди взрослых был зарегистрирован в 1998 году. Что касается встречаемости СИП, то на сегодняшний день выполнено только одно проспективное многоцентровое исследование Roberts RJ. et al., в котором его частота оценена в 1%. [25]. Анализ системы MEDWATCH Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), выполненный в это же время выявил 1139 предполагаемых случаев СИП, которые были ассоциированы с 30% - ной летальностью [26]. Авторы исследований отмечают, что факторами риска развития СИП были: использование высокой дозы пропофола (>83 мкг/кг/ мин или >4,93 мг/кг/час), продолжительность седации более 48 часов и сопутствующая вазопрессорная терапия.

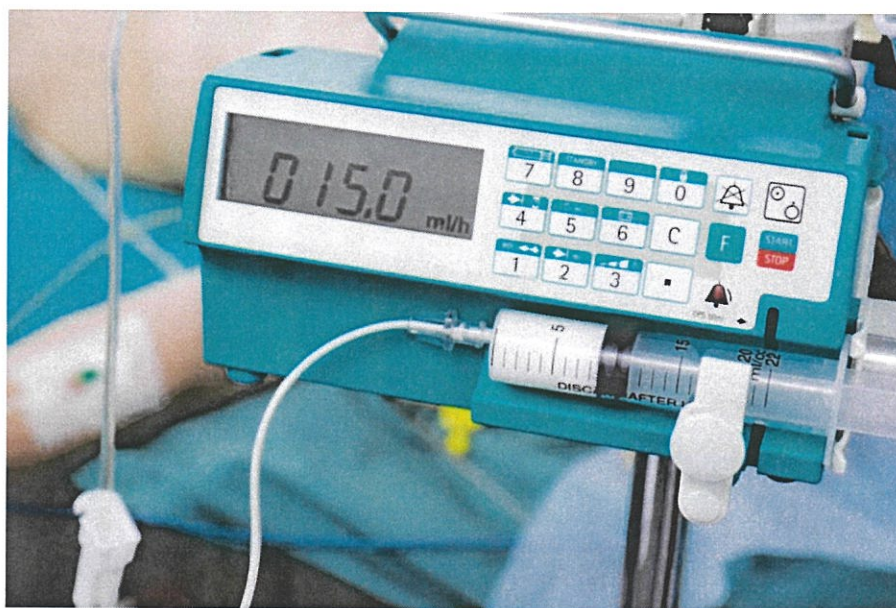


Рисунок 4. Продленная инфузия пропофола как основной метод седации

1.5.2. Ингаляционная седация

Во многих европейских странах с начала 2000-х годов, а в России с 2012 г., с целью продленной седации пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии, применяется устройство «AnaConDa» (the anaesthetic conserving device, пер. с англ.: анестетик сберегающее устройство) (Рисунок 5). В 1989 году коллектив авторов под руководством Kong KL выполнили первое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее внутривенную и ингаляционную седацию в отделении интенсивной терапии и показали, у пациентов, получавших изофлуран отмечалось более быстрое пробуждение и ранняя экстубация в сравнение с седацией на основе мидазолама [27]. Так же в другом рандомизированном исследовании проведено сравнение ингаляционной седации на основе севофлурана с внутривенной седацией мидазоламом и пропофолом у 60 взрослых пациентов, находящихся на лечении в палате интенсивной терапии длительностью до 96 ч [28]. В группе севофлурана, время до экстубации трахеи составило 33 минуты, а в группах пропофола и мидазолама 326 минут и 599 минут соответственно ($p < 0,01$).

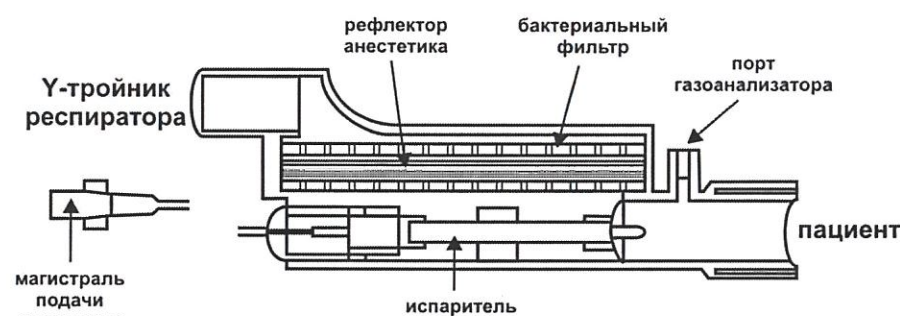


Рисунок 5. Схема устройства для ингаляционной седации AnaConDa

При использовании ингаляционных анестетиков в рамках нейрореанимации важно помнить как про очевидные плюсы, так и минусы данного метода. К плюсам стоит отнести нейропротекторный эффект галогенсодержащих анестетиков, а также снижение метаболизма нервной ткани, что, в свою очередь, позволяет замедлить развитие патологического каскада [29]. С другой стороны, расширение церебральных сосудов и усиление внутримозгового кровотока способствует повышению внутричерепного давления, что обоснованно вызывает опасение у клиницистов, работающих с группой пациентов высокого риска развития внутричерепной гипертензии. На основании имеющихся на сегодняшний день работ сложно составить однозначное мнение в отношении использования галогенсодержащих анестетиков в условиях нейрореанимации. К примеру, Изофлуран зарекомендовал себя как достаточно безопасный препарат у данной категории пациентов [30], а вот применение Севофлурана было сопряжено с нестабильностью гемодинамики и увеличением внутричерепного давления [31].

Резюмируя, можно сказать, что на данный момент не существует препарата для седации, сочетающего в себе высокую управляемость, интактность по отношению к ферментным системам организма, органопротекторные эффекты, плавный гемодинамический профиль и отсутствие побочных эффектов, критичных у пациентов с ишемическим инсультом. Однако потенциально решить если не все, то многие из этих вопросов способен ингаляционный анестетик ксенон.

1.5.3. Применение ксенона в рамках нейропротекции

Ксенон - инертный газ, содержание которого в атмосфере составляет всего 89 миллиардных долей. Спустя полвека после открытия ксенона сэром Уильямом Рамзи и доктором Моррисом Трэверсом в 1838 году Лоуренс доложил о его анестетических свойствах, полученных в доклинических исследованиях на мышах [32]. Только через 50

лет после первого клинического применения ксенона благодаря трудам отечественных исследователей под руководством профессора Н.Е. Бурова в 2000 году в России было получено разрешение на клиническое использование ксенона в качестве общего анестетика, в то время как в Западной Европе его использование было разрешено для общей анестезии у пациентов 1–2-й групп по шкале ASA только в 2005 году [33]. После того как было обнаружено, что ксенон является ингибитором NMDA-рецепторов [34], было показано, что ксенон может защитить нейрональные культуры клеток от повреждений, вызванных NMDA, глутаматом или кислородно-глюкозной депривацией [35]. Повреждение головного мозга вследствие ишемического или геморрагического инсульта, остановки сердца или ЧМТ запускают ряд похожих (но не идентичных) типов патолофизиологических реакций.

В основе всех подобных повреждений лежит общий механизм эксайтотоксичности, посредством которого NMDA-рецепторы вносят вклад в патогенез нейродегенеративных нарушений. Механизмы, опосредующие повреждение нейронов, являются многофакторными, причем опосредованная NMDA-рецептором эксайтотоксичность является основным фактором [36]. Ксеноновая нейропротекция при ишемическом повреждении головного мозга может иметь хорошие перспективы, поскольку согласно современным представлениям, при всех видах ишемического или геморрагического инсульта либо субарахноидального кровоизлияния (САК) в конечном итоге наблюдаются общие патогенетические механизмы гибели нейронов. В модели ишемического инсульта *in vivo* путем введения аутологичного сгустка крови внутрисосудистым методом с последующей ингаляцией ксенона во время ишемии и в постишемическом периоде показаны отчетливые нейропротективные свойства ксенона. Кроме того, *in vitro* выявлено, что ксенон может изменять каталитическую эффективность тканевого активатора плазминогена (tPA). В этом исследовании установлено, что ксенон является ингибитором tPA; ксенон, который был использован во время ишемии, дозозависимо ингибирует tPA-индуцированный тромболизис и последующее уменьшение ишемического повреждения головного мозга; ингаляция ксенона после ишемии фактически подавляет ишемическое повреждение головного мозга и tPA-индуцированные кровоизлияния в мозг, а также разрушение гематоэнцефалического барьера.

Взятые вместе, эти данные показывают, что ксенон не следует вводить до или в процессе терапии tPA; ксенон, возможно, может быть использован для лечения острого ишемического инсульта, если он применяется после tPA-индуцированной реперфузии [37]. Воздействие ксеноном после транзиторной ишемии у крыс приводит к уменьшению объема инфаркта в зависимости от концентрации, времени экспозиции и улучшению неврологической функции через 7 суток после ишемического события. Хотя ксенон не улучшал неврологическую оценку через 28 суток после ишемии, однако его сочетание с легкой гипотермией улучшает неврологический исход, а сочетание его ингаляции с гипотермией улучшает исход при внутримозговом кровоизлиянии [38]. В работе Y.F. Miao et al. (2018) на модели САК у грызунов проведено интересное исследование по доставке ксенона в очаг повреждения ксенон-содержащими экзогенными липосомами (Xe-ELIP) посредством контролируемого ультразвуком высвобождения. Препарат вводили внутривенно в сочетании с ультразвуковым воздействием на общую сонную артерию, чтобы вызвать высвобождение ксенона из циркулирующих Xe-ELIP. В исследовании показано уменьшение апоптотической гибели нейронов и объема кровотечения. Авторы отмечают улучшение неврологической оценки, уменьшение выраженности моторной дисфункции и снижение летальности в группе, получавшей лечение Xe-ELIP в сравнении с контрольной [39]. Все вышеизложенное позволило инициировать пилотное рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было: изучить влияние ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом на динамику уровня сознания, выраженность неврологической дисфункции и

динамику уровня сывороточного астроглиального белка S100b при тяжелом ишемическом инсульте.

1.6 Заключение литературного обзора

Большинство препаратов с нейропротекторными свойствами, прошедших доклинические испытания, не показали достаточную эффективность при клинических исследованиях. При развитии ишемического инсульта происходит запуск целого каскада патологических процессов, основными звеньями которого являются: окислительный дистресс, апоптоз нейронов и глии, а также нейровоспаление, которые определяют клинический исход и восстановление после инсульта ингибирование специфической мишени. Поэтому особенно важным представляется поиск препаратов с плеiotропным механизмом воздействия на все звенья цепи ишемического каскада для обеспечения нейропротекции. Этим условиям удовлетворяет ингаляционный анестетик ксенон, нейропротективные свойства которого были убедительно показаны, как в экспериментальных так и в клинических исследованиях.

2. Результаты сравнительного изучения внутривенной седации ксенона vs пропофолом.

Полученные ранее экспериментальные и клинические данные легли в основу пилотного проспективного исследования по изучению влияния ингаляционного анестетика ксенона на такие важные показатели, как динамика уровня сознания, выраженность неврологической дисфункции и динамика уровня сывороточного астроглиального белка S100b при тяжелом ишемическом инсульте. Исследование было проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». Перед проведением исследования было получено разрешение локального этического комитета от 04.10.2021г. (протокол № 4/21/2).

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Сразу после поступления пациента, которого было потенциально возможно включить в исследование, производилась оценка согласно критериям включения и исключения, представленными ниже.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет;
- острый период инфаркта головного мозга;
- тяжелые неврологические нарушения (ШКГ <12 баллов, NPHIS >15 баллов, FOUR <13 баллов);
- необходимость проведения ИВЛ
- отсутствие инфаркта головного мозга в предшествующие 6 месяцев;
- отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц.

Критерии исключения:

- инфаркт миокарда или инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- пострадавшие, переведенные из других стационаров через 24 и более часов после подтверждения диагноза инфаркт головного мозга;
- морбидное ожирение с индексом массы тела более 45 кг/м²;
- необходимость в инотропной и вазопрессорной поддержке, оцененной по шкале VIS более 10 баллов;
- тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения методов заместительной почечной терапии;
- злокачественные опухоли ЦНС;
- атоническая кома;
- отягощенный аллергологический анамнез;

После включения в исследование проводилось распределение пациентов на группы «методом конвертов» для исключения влияния предпочтений исследователей на выбор метода терапии. Всего было включено 24 пациента, разделенных на 2 равные по составу группы.

Группа I (контроль, n =12): 7 мужчин и 5 женщин (внутривенная седация на основе пропофола (1-2 мг/кг /час в течение 24-72 часов). Начало седации было обусловлено тяжестью состояния, необходимостью протезирования дыхательных путей на фоне угнетения сознания в результате инсульта. Средний возраст составил $45,8 \pm 10,1$ лет.

Группа II (исследование, n =12): 6 мужчин и 6 женщин (ингаляционная седация ксеноном (40 об. %) в течение 6 часов. Критерии начала седации и ИВЛ были сопоставимы с группой I. Средний возраст составил $45,0 \pm 10,2$ лет.

2.2. Методика интенсивного лечения

После рандомизации и включения пациентов в исследование, выполнялся стандартный протокол на основе действующих клинических рекомендаций терапии ишемического инсульта. В исследовании не использовались иные седативные препараты, кроме описанных ранее. В случае потребности в дополнительной седации, пациенты исключались из исследования.

2.2.1. Методика проведения седации

Методика внутривенной седации пациентов в контрольной группе:

- начало седации осуществлялось в течение первых двенадцати часов с момента поступления в ОРИТ или подтверждения диагноза ОНМК;
- каждый пациент подключался к прикроватному монитору с оценкой таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация;
- производилась оценка степени тяжести вентиляционных нарушений по следующим параметрам: частота дыхания, SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом, PO₂ артериальной крови, PCO₂ артериальной крови;
- методом прямой ларингоскопии, выполнялась интубация трахеи оротрахеальной интубационной трубкой №7,5 – 8,5. Вводная анестезия осуществлялась внутривенным введением следующих препаратов: пропофол 20 мг/кг массы тела, листенон 1 мг/кг массы тела, трамадол 100 мг;
- начиналась ИВЛ аппаратом Drager в режиме VIPAP;
- выполнялась установка назогастрального зонда;
- выполнялась ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки;
- при удовлетворении критериям включения и отсутствии противопоказаний, пациенту начиналась внутривенная седация пропофолом;
- в течение первых шести часов, проводилась седация пропофолом. Седация пропофолом проводилась в дозе 2-4 мг/кг в час с помощью постоянного внутривенного введения перфузором;
- при проведении седации пропофолом, осуществлялась оценка таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация, дыхательный объем, объем минутной вентиляции, пиковое и среднее давление в дыхательных путях.
- осуществлялась капнометрия и капнография.;

Методика ингаляционной седации ксеноном у пациентов в группе исследования с применением ксенона:

- начало лечебного наркоза ксеноном осуществлялось в течение первых двенадцати часов с момента поступления в ОРИТ или подтверждения диагноза ОНМК;
- каждый пациент подключался к прикроватному монитору с оценкой таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация;

- производилась оценка степени тяжести вентиляционных нарушений по следующим параметрам: частота дыхания, SpO2 при дыхании атмосферным воздухом, PO2 артериальной крови, PCO2 артериальной крови;
- методом прямой ларингоскопии, выполнялась интубация трахеи оротрахеальной интубационной трубкой №7,5 – 8,5. Вводная анестезия осуществлялась внутривенным введением следующих препаратов: пропофол 20 мг/кг массы тела, листенон 1 мг/кг массы тела, трамадол 100 мг;
- начиналась ИВЛ аппаратом Drager в режиме ВІРАР;
- выполнялась ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки;
- при удовлетворении критериям включения и отсутствии противопоказаний, пациенту начинался лечебный наркоз ксеноном;
- лечебный наркоз Ксеноном проводился в течение 6 часов в концентрации 50 об. % (0,5 МАК) наркозным аппаратом VENAR Libera screen фирмы CHIRANA в режиме CMV (Рисунок 6)
- при проведении лечебного наркоза ксеноном, осуществлялась оценка таких параметров, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений, сатурация, дыхательный объём, объём минутной вентиляции, пиковое и среднее давление в дыхательных путях. Осуществлялась капнометрия и капнография;
- при необходимости, в течение первых шести часов, проводилась седация пропофолом. Седация пропофолом проводилась в дозе 2-4 мг/кг в час, по мере необходимости.



Рисунок 6 Наркозный аппарат VENAR Libera screen фирмы CHIRANA

2.2.2 Параметры мониторинга

Производилась оценка следующих параметров:

Непрерывно:

- частота сердечных сокращений
- артериальное давление
- параметры искусственной вентиляции легких
- сатурация,
- капнометрия
- капнография

Ежедневно:

- КОС артериальной крови
- биохимический анализ венозной крови
- общий клинический анализ венозной крови

Исходя из клинической картины:

- ЭКГ
- рентгенография органов грудной клетки
- иные инструментальные исследования

Оценка неврологических нарушений пациентов контрольной и основной групп проводилась при поступлении, на 1, 3 и 8 сутки от начала проведения терапии.

Шкала комы Глазго (ШКГ, Глазго-шкала тяжести комы, The Glasgow Coma Scale, GCS) — шкала для оценки степени нарушения сознания и комы детей старше 4 лет и взрослых. Шкала была опубликована в 1974 году профессорами нейрохирургии Грэхэмом Тиздейлом и Б. Дж. Дженнетт Института Неврологических наук Университета Глазго.

Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз (E), а также речевые (V) и двигательные (M) реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на двигательные реакции от 1 до 6 баллов. Таким образом, минимальное количество баллов — 3 (глубокая кома), максимальное — 15 (ясное сознание) (приложение 1)

Шкала инсульта Национального института здравоохранения, или шкала инсульта NIH (NIHSS) - применяется для оценки степени тяжести инсульта головного мозга, произошедшего у пациентов всех возрастных групп. Впервые данные критерии диагностики были разработаны специалистами Национального института здоровья США. В настоящее время NIHSS активно используется ведущими врачами-кардиологами и реаниматологами во всех лечебных учреждениях мира. Шкала NIHSS при инсульте позволяет получить максимальный объем информации о степени тяжести поражения организма пациента. Качественной экспресс-диагностике подвергаются все типы психомоторных реакций, а также функциональное состояние центральной нервной системы. Больной отвечает на вопросы лечащего врача. В ходе проведения тестирования оцениваются следующие показатели:

- уровень бодрствования: Оценка уровня бодрствования проводится для определения ясности сознания пациента. Например, когда больной не проявляет выраженных психоэмоциональных реакций, у него имеются признаки поражения тканей оротрахеальной области или же языкового барьера;
- ответы на вопросы: Получение вразумительных ответов на вопросы является следующим уровнем оценки сознания пациента. Доктор спрашивает больного о его возрасте и текущем месяце. Полученный ответ должен быть максимально точным. Запрещено засчитывать приблизительную информацию, которая близка к точному ответу. Если больной не в состоянии понять, что от него требуют, то подобное состояние считается афазией с выраженным снижением уровня сознания;
- выполнение команд: Больного просят сначала закрыть, а потом открыть глаза. После этого ему сразу же дают команду сжать и разжать кулак той руки, которая не имеет признаков парализации;

- движения глазных яблок: исследованию подлежит только способность к горизонтальному движению органа зрения. Интерпретируются лишь произвольные, а также рефлекторные движения;
- поля зрения: Функциональное состояние полей зрения определяют подсчетом количества показываемых пальцев во время перемещения руки от периферии по направлению к центру. В этот период пациент должен самостоятельно подсчитать количество пальцев и с первого раза дать правильный ответ;
- нарушение функции лицевого нерва, мускулатуры лица: для проведения данного вида оценки с поверхности лица больного снимают все повязки. После этого доктор просит пациента одновременно закрыть глаза, максимально высоко поднять брови, а также показать десна;
- сила мышц левой/правой ноги: пациент должен принять положение лежа. Больного просят поднять левую/правую ногу под углом 30 градусов по отношению к горизонтальной поверхности, а затем удерживать ее в течение 5 с.;
- сила мышц левой/правой руки: для определения функций верхней конечности больного просят разогнуть левую руку и удерживать ее под углом 90 градусов. При условии, что на момент обследования пациент сидит. Если же больной находится в лежачем состоянии, то верхнюю конечность необходимо удерживать под углом 45 градусов. Левая/правая рука должна находиться в неподвижном состоянии в течение 10 с.;
- атаксия в конечностях: выполняется пальце-носо-пальцевая или же коленно-пяточная проба;
- чувствительность: Степень чувствительности пациента к болевому синдрому определяется с помощью точечных уколов булавкой или иглой, которым подвергаются нижние конечности;
- речь: детальное исследование сохранения речевой активности пациента проводится путем налаживания диалога. Доктор показывает больному картину, а затем просит его описать события, изображенные на ней;
- дизартрия: выполняется оценка четкости речи пациентов, которые не утратили способности к словесному выражению своих мыслей;
- неглект: определение нарушений способностей головного мозга к функциональному восприятию определенной половины тела;
- подсчет баллов и интерпретация результатов.

После получения каждого ответа доктор выставляет соответствующую оценку, которая отображает степень ясности сознания пациента или уровень сохранения функций отдельных центров головного мозга. По результатам диагностического тестирования формируется клиническая картина общего состояния больного и составляется прогноз на полное или частичное восстановление ЦНС (приложение 2).

Шкала комы FOUR - была разработана в Майо Клиник и представлена Э.Ф. Виждиксом и коллегами в 2005 году. Многочисленные исследования подтвердили валидность этой шкалы в условиях отделения нейрореанимации. Её использование позволяет оценить рефлексы ствола головного мозга или речевую реакцию у интубированных или больных с афазией (и другими нарушениями речи). Рекомендуется использовать как дополнение к шкале комы Глазго (ШКГ). Шкала комы Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) позволяет:

- точнее детализировать неврологический статус;
- распознать синдром запятого человека;
- оценить рефлексы ствола мозга и дыхательный паттерн;
- выявить различные стадии дислокации (вклинения) мозга.

Шкала имеет простую систему оценок - 4 балла по каждому из 4 параметров, однозначно интерпретирует двигательные реакции, одинаково применима у детей и взрослых. Также она предоставляет дополнительную информацию о прогнозе у больных с

низким баллом по шкале комы Глазго. Вероятность летального исхода выше у больных с наименьшим баллом по шкале FOUR, чем у пациентов с наименьшим баллом по шкале комы Глазго.

Шкала комы FOUR включает 4 параметра:

- глазные реакции (открывание глаз и слежение),
- двигательные реакции (ответ на боль и выполнение простых команд),
- стволовые рефлексы (зрачковый, роговичный и кашлевой),
- дыхательные паттерны (ритм дыхания и дыхательные попытки у пациентов на аппарате ИВЛ).

Исходя из результатов проведения каждого теста рассчитывается сумма баллов (приложение 3).

Определение в крови уровня биохимического маркера повреждения нервной ткани головного мозга – белка S-100β. S100B - кальцийсвязывающий белок, способный образовывать димеры. Он имеет многочисленные внутри- и внеклеточные функции в норме и при патологии. В мозге S100B продуцируется главным образом астроцитами и в зависимости от концентрации оказывает трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки. Уровень S100B в ликворе повышается при сосудистых мозговых событиях и коррелирует с размером инфаркта и клиническим исходом. Увеличение концентраций S100B после острого ишемического инсульта достигает максимума через 2-3 дня. Этот интервал больше, чем после травмы. После гипоксического повреждения мозга в результате остановки сердца концентрация S100B достигает пика в интервале 2-24 часа, коррелируя с исходом и степенью комы. Уровень S100B повышается также при субарахноидальных кровоизлияниях и паренхиматозном геморрагическом инсульте, причем при последнем - в большей степени, чем при ишемическом.

Подготовка к биохимическому анализу осуществлялась по следующей схеме:

- производился забор венозной крови для выполнения общего и биохимического анализов, коагулограммы, КЩС. Выполнялась пункция лучевой артерии для оценки КЩС артериальной крови;
- пробы крови (две пробирки K2-EDTA) центрифугировались в течение 30 мин. Плазма разливалась по пяти пробиркам типа Эппендорф, емкостью 1 мл с последующей заморозкой;
- осуществлялся забор венозной крови из внутренней яремной вены через 24, 48, 72 часа и восьмью сутками. Пробы крови (две пробирки K2-EDTA) центрифугировались в течение 30 мин. Плазма разливалась по пяти пробиркам типа Эппендорф, емкостью 1 мл с последующей заморозкой.

Содержание белка S100B в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «CanAg» (Швеция). В качестве нормальных величин использовали указанные фирмой-разработчиком нормативы. Содержание АТ к белку S100B определяли при помощи набора ГЭБ-ИФА-Тест, разработанного ООО «Герофарм». В качестве сорбента АТ к S100B был использован модифицированный пептид, состоящий из 15 аминокислотных остатков и являющийся фрагментом человеческого белка S100B. Для подтверждения адекватности и информативности использованного метода в работе были сопоставлены данные определения содержания АТ к S100B, полученные с использованием в качестве сорбента указанного пептида с результатами определения концентрации АТ на планшетах, где в качестве сорбента использовался человеческий белок S100B. Применение в наших исследованиях двух методических подходов показало, что близкие по значениям данные концентрации АТ к S100B можно получить как в случае использования в качестве сорбента подобранного пептида, так и при использовании в качестве сорбента белка S100B.

Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Средние значения представлены

медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивались при помощи U-критерия Уитни-Манна и принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$

2.3 Сравнительный анализ влияния вида седации на ассоциированные с острым нарушением мозгового кровообращения неврологические нарушения и динамику биохимических маркеров повреждения нервной ткани

Оценка с использованием ШКГ

В итоговую оценку уровня сознания по данным ШКГ было включено 12 пациентов, получавших седацию пропофолом и 12, получавших седацию ксеноном. В группе контроля исходное значение составляло 10 [9-12] баллов, на первые сутки – 11 [10-12], на третьи – 10 [8-12], конечное – 7 [6-8] баллов. Данные представлены межквартильным интервалом (таблица 1). В группе с применением ксенона исходное значение составляло 10 [10-11] баллов, на первые сутки – 11 [11-14], на третьи – 13 [10-14], конечное – 13 [11-15] баллов. Данные представлены межквартильным интервалом. При сравнении с исходным уровнем сознания данные демонстрировали определенную тенденцию к значимости, однако при сравнении с показателями уровня сознания в контрольной группе у пациентов, получавших седацию ксеноном, уровень сознания к 8 суткам был значимо выше ($p=0,026$), что позволяет говорить о положительном влиянии седации с применением ксенона у данной категории пациентов (таблица 2).

Таблица 1 Уровень сознания в группе контроля

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень сознания (ШКГ)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	9	10	11	8
№ 2, 33	ОНМК	9	11	9	8
№ 3, 38	ОНМК	12	11	10	8
№ 4, 40	ОНМК	11	12	10	8
№ 5, 49	ОНМК	10	10	8	6
№ 6, 41	ОНМК	10	12	8	7
№ 7, 44	ОНМК	9	11	12	7
№ 8, 47	ОНМК	12	11	12	8
№ 9, 56	ОНМК	11	12	9	7
№ 10, 53	ОНМК	9	10	11	6
№ 11, 59	ОНМК	10	10	11	6
№ 12, 60	ОНМК	9	12	12	8
Среднее значение		10 [9-12]	11 [10-12]	10 [8-12]	7 [6-8]

Таблица 2 Уровень сознания в группе ксенона

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень сознания (ШКГ)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	10	11	13	15
№ 2, 31	ОНМК	11	11	14	15
№ 3, 37	ОНМК	11	11	11	11
№ 4, 40	ОНМК	10	11	12	14
№ 5, 45	ОНМК	11	12	13	13
№ 6, 41	ОНМК	11	14	14	14
№ 7, 48	ОНМК	10	12	12	14
№ 8, 43	ОНМК	11	13	13	14
№ 9, 59	ОНМК	11	14	14	15
№ 10, 55	ОНМК	10	12	13	15
№ 11, 52	ОНМК	10	13	14	13
№ 12, 60	ОНМК	10	12	13	14
Среднее значение		10 [10-11]	11 [11-14]	13 [10-14]	13 [11-15] *

Примечание: на 8 сутки уровень ШКГ в группе ксенона был значимо выше по отношению к контрольной *($p=0,026$)

Оценка с использованием шкалы NIHSS

В итоговую оценку по шкале инсульта национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale «NIHSS») вошло 12 пациентов, получавших седацию пропофолом и 12, получавших седацию ксеноном.

Исходное значение в группе контроля составляло 29 [22-34] баллов, на первые сутки – 32 [22-34], на третьи – 29 [22-34], итоговое – 32 [30-34] балла. Данные представлены межквартильным интервалом (таблица 3). Исходное значение в группе с применением ксенона составляло 32 [28-34] баллов, на первые сутки – 30 [26-34], на третьи – 27 [16-32], конечное – 24 [12-27] балла (таблица 4).

Таблица 3 Уровень неврологического дефицита в контрольной группе

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень неврологических нарушений (NIHSS)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	23	24	25	34
№ 2, 33	ОНМК	28	30	31	31
№ 3, 38	ОНМК	30	31	32	32
№ 4, 40	ОНМК	33	30	30	31
№ 5, 49	ОНМК	31	27	22	33
№ 6, 41	ОНМК	25	22	23	32
№ 7, 44	ОНМК	24	23	25	32
№ 8, 47	ОНМК	30	28	25	33
№ 9, 56	ОНМК	31	32	30	32
№ 10, 53	ОНМК	32	34	31	34
№ 11, 59	ОНМК	29	31	30	31
№ 12, 60	ОНМК	31	28	29	22
Среднее значение		29 [22-34]	32 [22-34]	29 [22-34]	32 [30-34]

Таблица 4 Уровень неврологического дефицита в группе применения ксенона

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень неврологических нарушений (NIHSS)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	28	26	25	18
№ 2, 31	ОНМК	28	30	27	22
№ 3, 37	ОНМК	30	31	32	17
№ 4, 40	ОНМК	33	30	30	19
№ 5, 45	ОНМК	31	26	16	12
№ 6, 41	ОНМК	29	23	21	29
№ 7, 48	ОНМК	24	23	25	23
№ 8, 43	ОНМК	30	27	25	19
№ 9, 59	ОНМК	31	34	25	21
№ 10, 55	ОНМК	32	30	31	27
№ 11, 52	ОНМК	29	29	28	25
№ 12, 60	ОНМК	31	28	19	14
Среднее значение		32 [28-34]	30 [26-34]	27 [16-32]	24 [12-27]**

Примечание: на 8 сутки уровень дефицита был значимо ниже по отношению как к исходному уровню внутри группы * ($p = 0,007$), так и по отношению к результатам на 8 сутки в контрольной группе ** ($p = 0,008$)

Оценка с использованием шкалы FOUR.

В итоговую оценку с использованием модификации шкалы Глазго для неврологических пациентов (Full Outline of UnResponsiveness «FOUR») вошло 12 пациентов, получавших седацию пропофолом и 12, получавших седацию ксеноном.

Исходное значение в контрольной группе составляло 13 [10-14] баллов, на первые сутки – 13 [11-13], на третьи – 13 [9-15], конечное – 8 [7-8] баллов. Данные представлены межквартильным интервалом (таблица 5). Исходное значение в группе с применением ксенона составляло 12 [10-13] баллов, на первые сутки – 13 [11-15], на третьи – 15 [12-15], конечное – 14 [13-15] балла (таблица 6).

Таблица 5 Уровень сознания в группе седации с использованием пропофола

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень сознания (FOUR)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	9	10	11	8
№ 2, 33	ОНМК	9	11	9	8
№ 3, 38	ОНМК	14	11	10	8
№ 4, 40	ОНМК	11	13	10	8
№ 5, 49	ОНМК	10	10	12	6
№ 6, 41	ОНМК	10	12	11	7
№ 7, 44	ОНМК	9	11	15	7
№ 8, 47	ОНМК	12	11	12	8
№ 9, 56	ОНМК	11	12	9	7
№ 10, 53	ОНМК	14	13	14	6
№ 11, 59	ОНМК	10	10	11	6
№ 12, 60	ОНМК	9	12	12	8
Среднее значение		13 [10-14]	13 [11-13]	12 [9-15]	8 [7-8]

Таблица 6 Уровень сознания в группе седации с использованием ксенона

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень сознания (FOUR)			
		До седации	1 сутки	3 сутки	После седации
№ 1, 29	ОНМК	10	11	12	14
№ 2, 31	ОНМК	10	11	12	14
№ 3, 37	ОНМК	13	11	14	15
№ 4, 40	ОНМК	11	13	14	14
№ 5, 45	ОНМК	11	14	12	13
№ 6, 41	ОНМК	11	13	15	15
№ 7, 48	ОНМК	10	11	14	15
№ 8, 43	ОНМК	12	11	12	14
№ 9, 59	ОНМК	11	12	12	13
№ 10, 55	ОНМК	13	15	15	15
№ 11, 52	ОНМК	10	11	12	13
№ 12, 60	ОНМК	11	12	13	14
Среднее значение		12 [10-13]	13 [11-15]	15 [12-15]	14 [13-15] *

Примечание: на 8 сутки уровень FOUR в группе ксенона был значимо выше по отношению к контрольной * (p=0,026)

Оценка белка нейронального повреждения S-100β.

В итоговую оценку уровня белка нейронального повреждения S-100β вошло 12 пациентов, получавших седацию пропофолом и 12, получавших седацию ксеноном. Уровень белка S 100β определялся до начала седации, а также на 3 и 8 сутки седации. В контрольной группе исходный уровень составил 0,196 нг/мл [0,158-0,213]. На 3 день средний уровень составил 0,243 нг/мл [0,199-0,268], а на 8е 0,396 нг/мл [0,368-0,418]. Отмечался значимый прирост концентрации данного маркера на 8 сутки по отношению к исходному уровню (p <0,05). В группе с применением ксенона исходный уровень составил 0,188 нг/мл [0,172-0,201]. На 3 день средний уровень составил 0,126 нг/мл [0,103-0,149], а на 8е 0,098 нг/мл [0,075 - 0,116]. Отмечался значимое снижение концентрации данного маркера на 8 сутки как по отношению к исходному уровню (p <0,05), так и по отношению к уровню на 8 сутки в контрольной группе (Рисунок 7).

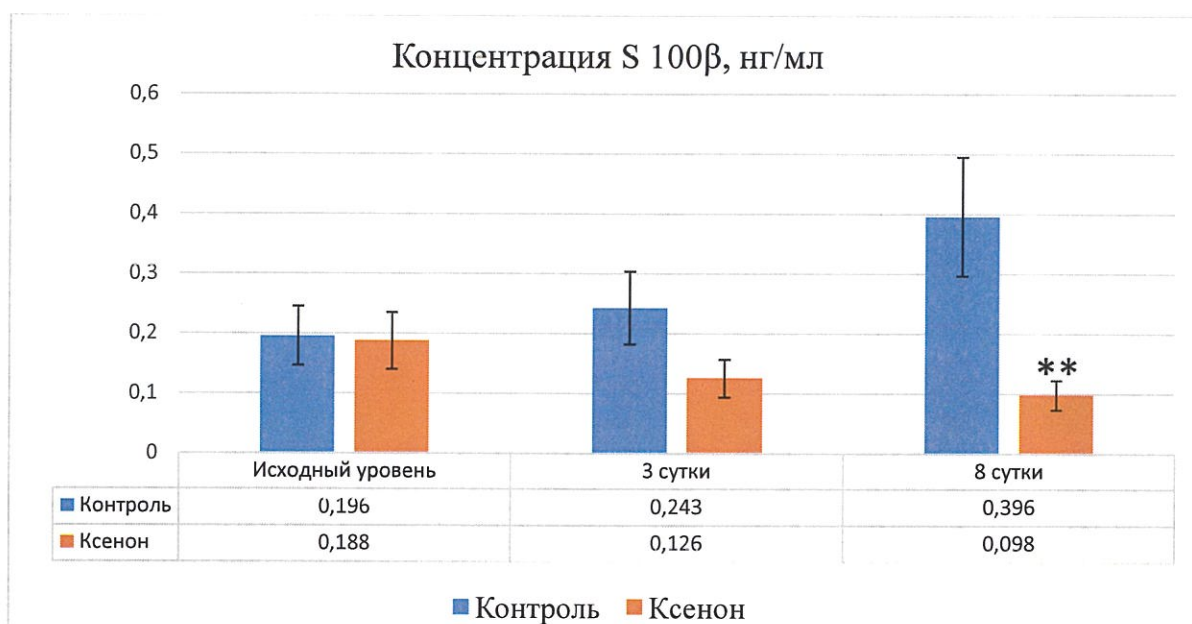


Рисунок 7. Сравнение концентрации S 100β между контрольной и исследуемой группами. На 8 сутки концентрация маркера в группе с применением ксенона была значимо ниже как по отношению к исходному уровню * ($p = 0,04$), так и по сравнению с уровнем белка на 8 сутки в группе пропофола ** ($p = 0,017$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении влияния метода седации на уровень и скорость восстановления сознания медикаментозная седация ксеноном показала значимо лучшие результаты по сравнению с применением пропофола. Также в группе с применением ксенона отмечалось значимое регрессирование неврологического дефицита, что в перспективе позволит улучшить прогноз лечения у данной группы пациентов. При анализе нейронального повреждения путём оценки нейроспецифических маркеров ксенон значимо снижает выраженность воспаления, что особенно важно у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Полученные данные могут послужить базисом для формирования принципиально новой терапии с применением ксенона и как препарата для седации, и как нейропротектора. Высокая проникающая способность, гладкий гемодинамический профиль, минимальное влияние на систему гомеостаза организма и интактность в отношении метаболизма позволяют надеяться, что предложенная нами схема применения ксенона будет использоваться в рутинной практике врачей отделений интенсивной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно применение ингаляционной седации у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом (ШКГ <12 баллов, NIHSS>15 баллов, FOUR <13 баллов), потребовавших перевода на ИВЛ в первые 12 часов от момента поступления. Ингаляционную седацию необходимо осуществлять газовой смесью с содержанием ксенона не менее 40 об% на протяжении 6 часов.
2. Описываемый метод седации позволяет значительно улучшить уровень сознания и снизить выраженность неврологических нарушений у данной категории пациентов по сравнению с седацией пропофолом.
3. Применение ксенона в рамках седации первых 6 часов от момента поступления значительно влияет на выраженность нейронального повреждения, что способно существенно улучшить прогноз у данной категории пациентов.
4. Применение ксенона по описанной схеме является безопасным методом седации в условиях ИВЛ, отвечая основным требованиям безопасности у данной категории пациентов.

Шкалы оценки неврологических нарушений

Приложение 1. Шкала комы Глазго

	1	2	3	4	5	6
Открытие глаз (E, Eye response)	Не открывает	Открывает, как реакция на болевое раздражение	Открывает, в ответ на голос	Открывает самопроизвольно, наблюдает	-	-
Речевая реакция (V, Verbal response)	Никаких звуков	Издаёт звуки, но не слова	Произносит отдельные слова	Произносит фразы, но речь бессвязная	Ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	-
Двигательная реакция (M, Motor response)	Не двигается	Патологическое разгибание в ответ на боль (децеребрационная ригидность)	Патологическое сгибание в ответ на боль (декортикационная ригидность)	Бессмысленные движения в ответ на боль	Локализует боль, пытается её избежать	Выполнение движений по голосовой команде

Примечание – Интерпретация полученных результатов: 15 баллов — сознание ясное; 10-14 баллов — умеренное и глубокое оглушение; 9-10 баллов — сопор; 7-8 баллов — кома-1; 5-6 баллов - кома-2; 3-4 балла - кома-3 (терминальная стадия, смерть мозга).

Приложение 2. Интерпретация результатов при оценке по шкале NIHSS

Количество баллов	Оценка состояния больного и прогноз на выздоровление
4 балла и более низкие результаты	Пациент находится в удовлетворительном состоянии. Существует благоприятный прогноз на полное восстановление функций ЦНС
От 5 до 22 баллов	Больной находится в состоянии средней степени тяжести с частичным нарушением функций головного мозга. Пациент нуждается в медикаментозном лечении и реабилитации
Свыше 22 баллов	Исследуемый находится в тяжелом состоянии, возникновение которого связано с обширным инсультом головного мозга. Прогноз на восстановление утраченных функций ЦНС неблагоприятный

Приложение 3 – уровень сознания и тяжести состояния исходя из расчета шкалы FOUR

Баллы	Интерпретация
16	Ясное сознание
15	Умеренное оглушение
13-14	Глубокое оглушение
9-12	Сопор
7-8	Кома I
1-6	Кома II
0	Кома III, гибель коры

Список использованных источников

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 16;390(10100): 1151-1210
2. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L, Bian Z, Pei P, Pan D, Zhang Y, Qin H, Wang Y, Lv J, Liu M, Hao Z, Wang Y, Yu C, Peto R, Collins R, Li L, Clarke R, Chen Z; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(4): e580-e590. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30069-3). PMID: 32199124; PMCID: PMC7090905
3. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012; 7(5): 378-85. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>. PMID: 22712739; PMCID: PMC3985770
4. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019; 119 (3-2): 5-10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190325>
5. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018, 27.3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>. PMID: 30598741; PMCID: PMC6288566
6. Пашауи Y, Пашауи B, Rao CP, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(5):430-43. doi: 10.1159/000350199. Epub 2013 May 31. PMID: 23735757.
7. Bateman RM et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016 Apr 20;20(Suppl 2):94. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6. Erratum in: *Crit Care*. 2016 Oct 24;20: 347. PMID: 27885969; PMCID: PMC5493079.
8. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.
9. Aggarwal J, Lustrino J, Stephens J, Morgenstern D, Tang WY. Cost-Minimization Analysis of Dexmedetomidine Compared to Other Sedatives for Short-Term Sedation During Mechanical Ventilation in the United States [published correction appears in *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:619-623]. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020;12:389-397. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S242994>
10. Yang CY, Liu SY, Wang HY, Li YL, Guo D, Wang XY, Hua W, Wang GL. Neuroprotection by Propofol Post-Conditioning: Focus on PKM ζ /KCC2 Pathway Activity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):691-701. doi: 10.1007/s10571-017-0530-0. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28779332.
11. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992;305(6854):613-616. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.613>
12. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(2):26-45. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-2-26-45>
13. Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct; 13(4):791-800. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0458-y>. PMID: 27412685; PMCID: PMC5081130

14. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Братищев И.В., Марченко Л.Ю., Хусаинов Ш.Ж., Черпаков Р.А., Шпичко Н.П. Влияние ксенона на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов человека в условиях *ex vivo*. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(3):511-520. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520>
15. Кузовлев А.Н., Шпичко А.И., Рыжков И.А., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж. и др. Влияние ксенона на фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3 β и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(4):564–572
16. Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct; 13(4):791-800. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0458-y>. PMID: 27412685; PMCID: PMC5081130
17. Елисеев Е.В., Дорошенко Д.А., Недоросткова Т.Ю., Кучава Г.П., Кривошеева Н.В., Зубарев А.Р. Церебральный инсульт: критерии перевода на ИВЛ и вспомогательную вентиляцию. *Медицинский Совет*. 2016;(9):34-38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-34-38>
18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
19. Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH, Rincon F, Staykov D, Amar AP, Varelas PN, Jüttler E, Olson D, Huttner HB, Zweckberger K, Sheth KN, Dohmen C, Brambrink AM, Mayer SA, Zaidat OO, Hacke W, Schwab S. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. *Neurocrit Care*. 2015 Feb;22(1):146-64. doi: 10.1007/s12028-014-0085-6. PMID: 25605626.
20. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016 May 5;20(1):128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5. PMID: 27145814; PMCID: PMC4857238.
21. Yang J, Zhou Y, Kang Y, et al. Risk Factors of Delirium in Sequential Sedation Patients in Intensive Care Units. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3539872. <https://doi.org/10.1155/2017/3539872>
22. Лихванцев В.В. Практическое руководство по анестезиологии. М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2011 [Likhvantsev VV. Prakticheskoe rukovodstvo po anesteziologii. M.: ООО Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011, (In Russ.)]
23. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia*. 1998;8(6):491–499 <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.1998.00282.x>
24. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992;305(6854):613-616. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6854.613>
25. Roberts RJ, Jeffrey F Barletta JF, Fong JF, Schumaker G, Kuper PJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Critical Care*. 2009;13:169 <https://doi.org/10.1186/cc8145>

26. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW: Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care*.2008;36:2281-2287. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180c1eb>
27. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ*. 1989;298(6683):1277-1280. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6683.1277>
28. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):933-941. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2187-3>
29. Raub D, Platzbecker K, Grabitz SD, Xu X, Wongtangman K, Pham SB, Murugappan KR, Hanafy KA, Nozari A, Houle TT, Kendale SM, Eikermann M. Effects of Volatile Anesthetics on Postoperative Ischemic Stroke Incidence. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e018952. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018952>
30. Villa F, Iacca C, Molinari AF, et al. Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2797-2804. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b8bc6>
31. Jung S, Na S, Kim HB, Joo HJ, Kim J. Inhalation sedation for postoperative patients in the intensive care unit: initial sevoflurane concentration and comparison of opioid use with propofol sedation. *Acute Crit Care*. 2020;35(3):197-204. <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00213>
32. Lawrence JH, Loomis WF. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol*. 1946;105(6):197-204. PMID: 20283155 <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1946.sp004164>
33. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии. Москва: Пульс; 2000.
34. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*. 1998;396(6709):324. PMID: 9845069 <https://doi.org/10.1038/24525>
35. Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1485-1491. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00031>
36. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(1):85-95. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95>
37. David HN, Haelewyn B, Risso JJ, Colloc'h N, Abraini JH. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(4):718-728. PMID: 20087367 <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.275>
38. Sheng SP, Lei B, James ML, Lascola CD, Venkatraman TN, Jung JY, et al. Xenon neuroprotection in experimental stroke: interactions with hypothermia and intracerebral hemorrhage. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1262-1275. PMID: 23143806 <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182746b81>
39. Miao YF, Peng T, Moody MR, Klegerman ME, Aronowski J, Grotta J, et al. Delivery of xenon-containing echogenic liposomes inhibits early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Sci Rep*. 2018;8(1):450. PMID: 29323183 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18914-6>

Тестовые задания

Вопрос №1.

Для определения тяжести когнитивных и неврологических нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт НЕ используется шкала:

- а. ШКТ
- б. FOUR
- в. SOFA
- г. NIHSS

Вопрос №2

Кандидатным специфичным маркером при определении поражения нервной ткани в ОСТРОМ периоде инсульта является:

- а. Белок S 100b
- б. Ферритин
- в. D-димер
- г. Прокальцитонин

Вопрос №3

Из перечисленных причин показанием к переводу пациента на ИВЛ НЕ является:

- а. Частота дыхания 35 дыхательных движений в минуту и более
- б. Артериальном напряжении кислорода (PaO₂) менее 70 мм рт. ст.
- в. Возбуждение до уровня 1-2 балла по шкале RASS
- г. Угнетении сознания до сопора/комы

Вопрос №4

Невозможно применение устройства для ингаляционной седации «AnaConDa» в условиях ОРИТ у пациентов:

- а. После выполнения кардиохирургических вмешательств
- б. Находящихся на самостоятельном дыхании
- в. На фоне осуществления экстракорпоральных методов детоксикации
- г. С ожирением II и более степени

Вопрос №5

Наиболее точным методом при диагностике инсульта является:

- а. Сбор жалоб и анамнез
- б. Проведение физикального обследования
- г. Лабораторные диагностические исследования
- д. Инструментальные диагностические исследования

Вопрос №6

Для синдрома длительной инфузии пропофола наиболее характерно:

- а. Брадикардия, гипотония, ацидоз, рабдомиолизом
- б. Брадикардия, некорректируемая гипертензия, горизонтальный нистагм
- в. Тахикардия, умеренное снижение артериального давления, нарушение болевой чувствительности
- г. Отсутствие реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, алкалоз, судорожная активность

Вопрос №7

Для седации в условиях реанимационного отделения НЕ применяют

- а. Мидазолам
- б. Изофлуран
- в. Закись азота
- г. Тиопентал натрия

Список исполнителей

Петриков Сергей Сергеевич - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ORCID: 0000-0003-3292-8789

Шабанов Аслан Курбанович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей реанимации, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ИВДПО; ORCID: 0000-0002-3417-2682

Гребенчиков Олег Александрович - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР; ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ORCID: 0000-0001-9045-6017

Евсеев Анатолий Константинович - доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ORCID: 0000-0002-0832-3272

Кузовлев Артём Николаевич - доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора — руководитель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИВДПО ФНКЦ РР. ORCID: 0000-0002-5930-0118

Хусаинов Шамиль Жафярович - врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», аспирант ФНКЦ РР. ORCID: 0000-0002-3177-8929

Кулабухов Владимир Витальевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0003-1769-7038

Чебоксаров Дмитрий Васильевич - кандидат медицинских наук, заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0001-9462-6423

Рамазанов Ганипа Рамазанович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0001-6824-4114

Черпаков Ростислав Александрович - научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР; Младший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0002-0514-2177

Вопрос №8

Коррекцию гликемии у пациентов с инсультом стоит проводить при:

- а. Глюкоза выше 15 ммоль/л, но ниже 2,0 ммоль/л
- б. Глюкоза выше 10 ммоль/л, но ниже 3,7 ммоль/л
- в. Глюкоза выше 20 ммоль/л, но ниже 3,0 ммоль/л
- г. Коррекция не требуется до клинических проявлений

