

Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте

О.А. Гребенчиков^{1,2}, А.К. Евсеев³, В.В. Кулабухов³, А.Н. Кузовлев¹, С.С. Петриков³, Г.Р. Рамазанов³, Ш.Ж. Хусаинов^{1,3}, Р.А. Черпаков^{1,3} ✉, А.К. Шабанов^{1,3}, А.И. Шпичко¹

Лаборатория органопротекции при критических состояниях

¹ ФГБНУ «Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии», НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского

Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка д. 25, стр. 2

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Российская Федерация, 129110, Москва, Щепкина ул., д. 61/2

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Черпаков Ростислав Александрович, научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФНКЦ РР. Email: zealot333@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ишемический инсульт занимает лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидности. Длительно сохраняющиеся нарушения двигательных и когнитивных функций, снижение уровня сознания со временем усугубляют течение болезни, приводя к развитию иммобилизационного синдрома и коморбидной нагрузке, что способствует развитию жизнеугрожающих состояний у этой категории пациентов. В связи с этим поиск новых нейропротекторных стратегий, используемых в ранние сроки и способных минимизировать тяжелые последствия инсульта для пациента в частности и социума в целом, представляется крайне актуальным. В работе представлено влияние ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания и выраженность неврологических нарушений у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом, а также показано ее влияние на маркер повреждения нервной ткани — белок S100b.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом на динамику уровня сознания, выраженность неврологической дисфункции и изменение концентрации сывороточного астроглиального белка S100b при тяжелом ишемическом инсульте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на двух группах пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, коморбидному фону, а также тяжести течения основного заболевания. В обеих группах состояние пациентов потребовало начать искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) сразу после поступления в отделение реанимации.

Группа I (сравнения, $n=12$). После интубации и начала ИВЛ пациентам проводили седацию с применением пропофола в дозе 1–2 мг/кг /час в течение 24–72 часов. Группа II (основная, ксеноном, $n=12$). После интубации и начала ИВЛ пациентам первые 6 часов проводили ингаляционную седацию ксеноном в концентрации 40 об%. При необходимости продолжения седации после окончания ингаляции ксенона использовали пропофол в дозах, аналогичных группе I. Оценку неврологического статуса осуществляли на 1-е, 3-и и 8-е сутки по шкале комы Глазго, шкале комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) и шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS). Определение белка нейронального повреждения S100b осуществляли до начала седации, на 3-и и 8-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ингаляционная седация ксеноном (40 об.%) в сравнении с внутривенной седацией пропофолом значительно повышает уровень сознания у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом ($p=0,026$), уменьшает неврологические нарушения, оцененные по шкале NIHSS ($p=0,007$) на 7-е сутки, а также снижает уровень белка S100b на 3-и сутки ($p<0,05$) после ишемического инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное открытое рандомизированное клиническое исследование ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом выявило нейропротекторные свойства ингаляционного анестетика ксенона у пациентов с тяжелым течением ишемического инсульта.

ВЫВОД

Основываясь на полученных клиничко-лабораторных данных, можно сделать вывод об эффективной реализации нейропротекторных свойств ксенона при применяемой в исследовании схеме введения.

Ключевые слова:	ксенон, нейропротекция, ишемический инсульт, сознание, неврологические нарушения, белок S100b
Ссылка для цитирования	Гребенчиков О.А., Евсеев А.К., Кулабухов В.В., Кузовлев А.Н., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р. и др. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь</i> . 2022;11(4):561–572. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572
Конфликт интересов	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Благодарность, финансирование	Исследование не имеет спонсорской поддержки

в/в — внутривенно
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 ИИ — ишемический инсульт
 КОС — кислотно-основное состояние
 КЩС — кислотно-щелочное состояние

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ШКГ — шкала комы Глазго
 ЭКГ — электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех инсультов, ишемический занимает 80% [1], а в целом все цереброваскулярные заболевания являются второй причиной смерти в мире [2]. По прогнозам, с увеличением старения человеческой популяции частота инсульта будет продолжать расти, а смертность от инсульта может превысить 12% к 2030 году [3]. В Российской Федерации ежегодная смертность от инсульта составляет 374 случая на 100 000 населения [4], а уровень инвалидизации среди перенесших инсульт достигает 50% [5]. В связи с этим поиск новых эффективных способов нейропротекции для лечения ишемического инсульта (ИИ) представляется актуальной задачей.

Большинство препаратов с нейропротекторными свойствами, прошедших доклинические испытания, не показало достаточную эффективность при клинических исследованиях [6, 7]. При развитии ИИ 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 [8, 9].

Как представляется, терапевтический подход, направленный на одно событие в ишемическом каскаде, может оказаться неэффективным, несмотря на успешное ингибирование специфической мишени. Поэтому особенно важным считают поиск препаратов с плейотропным 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 [10–12], так и в клинических исследованиях [13, 14]. Важно отметить, что в недавних экспериментальных исследованиях были показаны новые молекулярные механизмы защитных свойств ксенона, направленные на нивелирование апоптоза, нейровоспаления, а также на усиление антиоксидантной защиты [15–17]. Все вышеизложенное позволило инициировать пилотное рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было: а) изучить влияние ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом на динамику уровня сознания; б) выраженность неврологической дисфункции и динамику уровня сывороточного астроглиального белка S100b при тяжелом ИИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После одобрения Локального этического комитета (ЛЭК) ФНКЦ РР от 04.10.2021 г. (протокол № 4/21/2) было выполнено проспективное открытое рандомизированное клиническое пилотное исследование влияния ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом на уровень восстановления сознания, выраженность неврологической дисфункции и динамику уровня сывороточного астроглиального белка S100b у пациентов после перенесенного тяжелого ИИ, потребовавшего проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Группа I (сравнения, $n=12$): 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 $45,8 \pm 10,1$ года.

Группа II (основная, ксенон, $n=12$): 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 $45,0 \pm 10,2$ года.

Схема включения пациентов в исследование представлена на рис. 1.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет;
- острый период инфаркта головного мозга;
- тяжелые неврологические нарушения (шкала комы Глазго — ШКГ < 12 баллов, шкала тяжести инсульта — *NIHSS* > 15 баллов, шкала оценки уровня комы — *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 более и часа после подтверждения диагноза «Инфаркт головного мозга»;
- морбидное ожирение с индексом массы тела более 45 кг/м^2 ;

- необходимость в инотропной и вазопрессорной поддержке, оцененной по шкале VIS более 10 баллов;
- тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения методов заместительной почечной терапии;
- злокачественные опухоли центральной нервной системы;
- атоническая кома;
- отягощенный аллергологический анамнез.

После включения в исследование проводили распределение пациентов на группы «методом конвертов» для исключения влияния предпочтений исследователей на выбор метода терапии. Пациентам из группы сравнения проводили внутривенную седацию с использованием пропофола на фоне продолжающейся ИВЛ. Пациентам в основной группе проводили ингаляционную седацию ксеноном (40 об.%) в течение 6 часов.

Методика внутривенной седации пациентов в группе сравнения:

1. Начало седации — в течение первых 6 часов с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или подтверждения диагноза «Острое нарушение мозгового кровообращения»;

2. Вводная анестезия — внутривенным (в/в) введением следующих препаратов: пропофол 1,5–2 мг/кг массы тела, рокурониум 0,6 мг/кг, трамадол 100 мг.

3. ИВЛ — аппаратом *Drager* в режиме *BIPAP*.

4. Внутривенная седация пропофолом (2–3 мг/кг/час) — перфузором.

5. Прикроватный монитор — оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, сатурации, капнометрии и капнографии.

6. Кислотно-основное состояние (КОС) артериальной крови.

7. Выполнение электрокардиографии (ЭКГ) и рентгенографии органов грудной клетки.

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

1. Начало лечебного наркоза ксеноном — в течение первых 6 часов с момента поступления в ОРИТ или подтверждения диагноза ОНМК.

2. Вводная анестезия — в/в введение следующих препаратов: пропофол 1,5–2 мг/кг массы тела, рокурониум — 0,6 мг/кг, трамадол — 100 мг.

3. ИВЛ — аппаратом *Drager* в режиме *BIPAP*.

4. Ингаляционная седация ксеноном «КсеМед» (МНН Ксенон) — в течение 6 часов в концентрации (40 об.%) наркозной приставкой КНП-01 «КсеМед» (рис. 2).

5. При необходимости, в течение первых суток, после ингаляционной седации ксеноном в течение 6 часов проводили седацию пропофолом (в дозе 2–3 мг/кг в час), по мере необходимости.

6. Прикроватный монитор — оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, сатурация, капнометрия и капнография.

7. КОС артериальной крови — оценка.

8. Выполнение ЭКГ и рентгенографии органов грудной клетки.

Оценку неврологических нарушений пациентов основной и группы сравнения проводили при поступлении на 1-е, 3-и и 8-е сутки от начала проведения

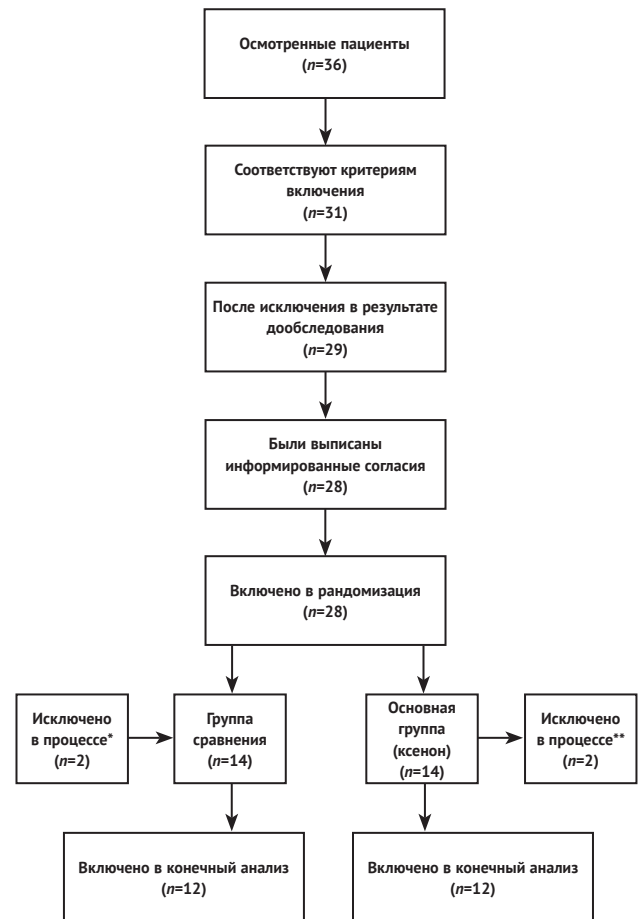


Рис. 1. Схема набора пациентов в исследование

Примечания: * — пациенты, исключенные из группы сравнения — у одного развился повторный инсульт, у второго был диагностирован COVID-19; ** — пациенты, исключенные из основной (ксенон) группы. У одного развилась массивная тромбоэмболия легочной артерии, у второго — кровотечение из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки

Fig. 1. Scheme of patient enrollment in the research
Notes: * - patients excluded from the comparison group - one developed a recurrent stroke, the other was diagnosed with COVID-19; ** - patients excluded from the study group. One developed massive pulmonary embolism, the other developed duodenal ulcer bleeding

терапии. Для этого использовали: ШКГ [18], шкалу *FOUR* [19] и шкалу *NIHSS* [20].

Для оценки повреждения нервной ткани головного мозга исследовали уровень белка S100b до начала седации, а также на 3-и и 8-е сутки.

Подготовку к биохимическому анализу осуществляли по следующей схеме:

— производили забор венозной крови для выполнения общего и биохимического анализов, для наблюдения за состоянием системы гемостаза делали коагулограммы, следили за кислотно-щелочным состоянием (КЩС). Выполняли пункцию лучевой артерии для оценки КЩС артериальной крови; пробы крови (две пробирки *K2-EDTA*) центрифугировали в течение 30 мин. Плазму разливали по 5 пробиркам типа Эппендорф, емкостью 1 мл с последующей заморозкой;

— осуществляли забор венозной крови из внутренней яремной вены через 72 часа и на 8-е сутки. Пробы крови (две пробирки *K2-EDTA*) центрифугировали в



Рис. 2. Ксеноновый терапевтический контур КНП-01 «КсеМед», предназначенный для подачи дыхательной смеси с использованием кислорода, ксенона или комбинации этих газов

Fig. 2. Xenon therapeutic circuit KNP-01 (XeMed®) designed to supply a respiratory mixture using oxygen, xenon or a combination of these gases

течение 30 мин. Плазму распределяли по 5 пробиркам типа Эппендорф, емкостью 1 мл с последующей заморозкой.

Содержание белка S100b в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "CanAg" (Швеция).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате *Me* (*LQ*; *UQ*). Сопоставление исследуемых групп проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ СОЗНАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ КОМЫ ГЛАЗГО (ШКГ)

В итоговую оценку были включены 12 пациентов, получавших седацию пропופолом (табл. 1) и 12 пациентов, получавших седацию ксеноном (табл. 2). Данные представлены медианой и межквартильным интервалом. Межгрупповое сравнение исходного уровня сознания, а также уровень сознания на 1-е, 3-и и 8-е сутки представлены в табл. 3.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЯ СОЗНАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИКАЦИИ ШКАЛЫ ГЛАЗГО ДЛЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (FULL OUTLINE OF UNRESPONSIVENESS «FOUR»)

В итоговую оценку были включены 12 пациентов, получавших седацию пропופолом (табл. 4) и 12 паци-

Таблица 1

Уровень сознания, оцененный по ШКГ в группе пропופола

Table 1

GCS level of consciousness in the Propofol Group

Код пациента, возраст (лет)	Диагноз	Уровень сознания (ШКГ)			
		До седации	1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
№ 1, 29	ОНМК ¹	9	10	11	8
№ 2, 33	ОНМК ³	9	11	9	8
№ 3, 38	ОНМК ^{1,4,5}	12	11	10	8
№ 4, 40	ОНМК ^{1,3}	11	12	10	8
№ 5, 49	ОНМК ^{2,4,5}	10	10	8	6
№ 6, 41	ОНМК ^{2,4}	10	12	8	7
№ 7, 44	ОНМК ^{1,2}	9	11	12	7
№ 8, 47	ОНМК ²	12	11	12	8
№ 9, 56	ОНМК ^{2,5}	11	12	9	7
№ 10, 53	ОНМК ^{2,3}	9	10	11	6
№ 11, 59	ОНМК ^{2,3,6}	10	10	11	6
№ 12, 60	ОНМК ^{2,4,5}	9	12	12	8
<i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>]		10 [9; 12]	11 [10; 12]	10 [8; 12]	7 [6; 8]*

Примечания: * – при сравнении с исходным уровнем сознания пациентов на 8-е сутки было значимо ниже ($p=0,037$). Коморбидный фон представлен следующими патологиями: 1 – сахарный диабет 1-го или 2-го типа; 2 – гипертоническая болезнь в стадии субкомпенсации или декомпенсации; 3 – ожирение; 4 – болезни щитовидной железы; 5 – хроническая облитерирующая болезнь легких, бронхиальная астма; 6 – хроническая болезнь почек. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ШКГ – шкала комы Глазго

Notes: * – when compared with the baseline, the consciousness of patients on the 8th day was significantly lower ($p=0.037$). The comorbid background is represented by the following pathologies: 1 – type 1 or 2 diabetes mellitus; 2 – hypertension in the stage of subcompensation or decompensation; 3 – obesity; 4 – thyroid disorders; 5 – obliterative bronchiolitis, bronchial asthma; 6 – chronic kidney disease. ОНМК – acute cerebrovascular accident; ШКГ – Glasgow Coma Scale

Таблица 2

Уровень сознания, оцененный по ШКГ в основной группе (ксенона)

Table 2

GCS level of consciousness in the Xenon Group

Код пациента, возраст (лет)	Диагноз	Уровень сознания (ШКГ)			
		До седации	1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
№ 1, 29	ОНМК ³	10	11	13	15
№ 2, 31	ОНМК ³	11	11	14	15
№ 3, 37	ОНМК ^{2,4}	11	11	11	11
№ 4, 40	ОНМК ^{2,5}	10	11	12	14
№ 5, 45	ОНМК ^{2,3}	11	12	13	13
№ 6, 41	ОНМК ⁴	11	14	14	14
№ 7, 48	ОНМК ^{2,3}	10	12	12	14
№ 8, 43	ОНМК ⁴	11	13	13	14
№ 9, 59	ОНМК ^{2,6}	11	14	14	15
№ 10, 55	ОНМК ^{2,3,6}	10	12	13	15
№ 11, 52	ОНМК ^{1,2,3}	10	13	14	13
№ 12, 60	ОНМК ^{2,3,5}	10	12	13	14
<i>Me</i> [<i>Q1</i> ; <i>Q3</i>]		10 [10; 11]	11 [11; 14]	13 [10; 14]	13* [11; 15]

Примечания: * – при сравнении с исходным уровнем сознания пациентов на 8-е сутки было значимо лучше ($p=0,023$) в основной группе (ксенона). Коморбидный фон представлен следующими патологиями: 1 – сахарный диабет 1-го или 2-го типа; 2 – гипертоническая болезнь в стадии субкомпенсации или декомпенсации; 3 – ожирение; 4 – болезни щитовидной железы; 5 – хроническая облитерирующая болезнь легких, бронхиальная астма; 6 – хроническая болезнь почек. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ШКГ – шкала комы Глазго

Notes: * – when compared with the baseline, the consciousness of patients on the 8th day was significantly better ($p=0.023$) in the Xenon Group. The comorbid background is represented by the following pathologies: 1 – type 1 or 2 diabetes mellitus; 2 – hypertension in the stage of subcompensation or decompensation; 3 – obesity; 4 – thyroid disorders; 5 – obliterative bronchiolitis, bronchial asthma; 6 – chronic kidney disease. ОНМК – acute cerebrovascular accident; ШКГ – Glasgow Coma Scale

ентов, получавших седацию ксеноном (табл. 5). Данные представлены медианой и межквартильным интервалом. Межгрупповое сравнение исходного уровня сознания, а также уровень сознания пациентов на 1-е, 3-и и 8-е сутки представлены в табл. 6.

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ ИНСУЛЬТА НАЦИОНАЛЬНОГО ИНСТИТУТА ЗДОРОВЬЯ (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE «NIHSS»)

В итоговую оценку были включены 12 пациентов, получавших седацию пропофолом (табл. 7) и 12 пациентов, получавших седацию ксеноном (табл. 8). Данные представлены медианой и межквартильным интервалом. Межгрупповое сравнение исходного уровня сознания, а также на 1-е, 3-и и 8-е сутки представлено в табл. 9.

Несмотря на то, что пациенты в группе пропофола имели лучший неврологический статус до процедуры

(29 (22; 34) vs 34 (34; 34), $p=0,028$) по сравнению с группой ксенона, на 8-е сутки неврологический дефицит увеличился в группе пропофола; значения NIHSS были значимо выше в группе пропофола (34 (34; 34) vs 24 (12; 27), $p=0,007$).

ОЦЕНКА БЕЛКА НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ S100B

В итоговую оценку были включены 12 пациентов, получавших седацию пропофолом и ксеноном. Уровень белка S100b определялся до начала седации, а также на 3-и и 8-е сутки седации. В группе сравнения (пропофол) исходный уровень составил 0,196 [0,158; 0,213] нг/мл. На 3-и сутки средний уровень составил 0,243 [0,199; 0,268] нг/мл, а на 8-е сутки 0,396 [0,368; 0,418] нг/мл. Отмечался значимый прирост концентрации данного маркера на 8-е сутки по отношению к исходному уровню (рис. 3). В основной группе (ксенон) исходный уровень составил 0,188 [0,172; 0,201] нг/мл. На 3-и сутки средний уровень составил 0,126 [0,103;

Таблица 3

Динамика уровня сознания в группах сравнения Me [Q1; Q3]

Table 3

Dynamics of the level of consciousness in the comparison groups Me [Q1; Q3]

Группа	До процедуры	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
Основная (ксенон)	10 (10; 11)	11,5 (11; 14)	13 (11; 14)	13,5 (10; 14)	13 (11; 15)
Сравнения (пропофол)	10,5 (9; 12)	11,5 (10; 12)	11 (9; 12)	10,5 (8; 12)	7 (6; 8)
<i>p-value</i> (U-Манна-Уитни)	0,721	0,382	0,065	0,050	0,026*

Примечания: * – различия статистически значимы. Данные представлены в виде медианы и квартилей

Notes: * – differences are statistically significant. Data are presented as median and quartiles

Таблица 4

Уровень сознания, оцененный по шкале FOUR в группе пропофола у больных с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения»

Table 4

The level of consciousness assessed by the FOUR Score in the Propofol Group with the diagnosis of “Acute cerebrovascular accident”

Код пациента, возраст (лет)	Уровень сознания (FOUR)			
	До седации	1-е сутки	3-и сутки	После седации
№ 1, 29	9	10	11	8
№ 2, 33	9	11	9	8
№ 3, 38	14	11	10	8
№ 4, 40	11	13	10	8
№ 5, 49	10	10	12	6
№ 6, 41	10	12	11	7
№ 7, 44	9	11	15	7
№ 8, 47	12	11	12	8
№ 9, 56	11	12	9	7
№ 10, 53	14	13	14	6
№ 11, 59	10	10	11	6
№ 12, 60	9	12	12	8
Me [Q1; Q3]	13 [10; 14]	13 [11; 13]	12 [9; 15]	8 [7; 8]*

Примечание: * – при внутригрупповом сравнении изменения уровня сознания на 8-е сутки уровень был значимо ниже относительно исходного ($p=0,035$)

Note: * – in case of intragroup comparison of changes in the level of consciousness on the 8th day, the level was significantly lower relative to the baseline ($p=0,035$)

Таблица 5

Уровень сознания, оцененный по шкале FOUR в основной группе (ксенона) у больных с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения»

Table 5

The level of consciousness assessed by the FOUR Score in the Xenon Group with the diagnosis of “Acute cerebrovascular accident”

Код пациента, возраст (лет)	Уровень сознания (FOUR)			
	До седации	1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
№ 1, 29	10	11	12	14
№ 2, 31	10	11	12	14
№ 3, 37	13	11	14	15
№ 4, 40	11	13	14	14
№ 5, 45	11	14	12	13
№ 6, 41	11	13	15	15
№ 7, 48	10	11	14	15
№ 8, 43	12	11	12	14
№ 9, 59	11	12	12	13
№ 10, 55	13	15	15	15
№ 11, 52	10	11	12	13
№ 12, 60	11	12	13	14
Me [Q1; Q3]	12 [10; 13]	13 [11; 15]	15 [12; 15]	14 [13; 15]*

Примечание: * – при внутригрупповом сравнении изменение уровня сознания: на 8-е сутки уровень был значимо выше относительно исходного ($p=0,037$) в основной группе (ксенона)

Note: * – in case of intragroup comparison of changes in the level of consciousness on the 8th day, the level was significantly higher relative to the baseline ($p=0,037$) in the Xenon Group

Таблица 6

Динамика уровня сознания в группах сравнения Me [Q1; Q3]

Table 6

Dynamics of the level of consciousness in the comparison groups Me [Q1; Q3]

Группа	До процедуры	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
Основная (ксенон)	12 (10; 13)	13 (11; 15)	14 (12; 15)	15 (12; 15)	14 (13; 15)
Сравнения (пропофол)	13 (10; 14)	13 (11; 13)	12 (10; 13)	13 (9; 15)	8 (7; 8)
<i>p-value</i> (U-Манна-Уитни)	0,382	0,505	0,038*	0,195	0,026*

Примечание: * – различия статистически значимы

Note: * – differences are statistically significant

Таблица 7

Неврологический дефицит, оцененный по шкале NIHSS, в группе пропофола у больных с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения»

Table 7

Neurologic deficit assessed by the NIHSS in the Propofol Group with the diagnosis of “Acute cerebrovascular accident”

Код пациента, возраст (лет)	Уровень неврологических нарушений (NIHSS)			
	До седации	1-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
№ 1, 29	23	24	25	34
№ 2, 33	28	30	31	31
№ 3, 38	30	31	32	32
№ 4, 40	33	30	30	31
№ 5, 49	31	27	22	33
№ 6, 41	25	22	23	32
№ 7, 44	24	23	25	32
№ 8, 47	30	28	25	33
№ 9, 56	31	32	30	32
№ 10, 53	32	34	31	34
№ 11, 59	29	31	30	31
№ 12, 60	31	28	29	22
Me [Q1; Q3]	29 [22; 34]	32 [22; 34]	29 [22; 34]	32 [30; 34]*

Примечание: * – уровень неврологического дефицита на 8-е сутки был значимо ниже, чем исходный ($p=0,027$)

Note: * – the level of neurologic deficit on the 8th day was significantly lower than the baseline ($p=0.027$)

Таблица 9

Неврологический дефицит в группах сравнения Me [Q1; Q3]

Table 9

Neurologic deficit in the comparison groups Me [Q1; Q3]

Группа	До процедуры	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	8-е сутки
Основная (ксенон)	34 (34; 34)	30 (26; 34)	27 (16; 33)	21,5 (12; 26)	24 (12; 27)
Сравнения (пропофол)	29 (22; 34)	32 (22; 34)	29 (22; 34)	29 (22; 34)	34 (34; 34)
<i>p-value</i> (U-Манна-Уитни)	0,028*	0,721	0,442	0,195	0,007*

Примечание: * – различия статистически значимы

Note: * – differences are statistically significant

0,149] нг/мл, а на 8-е сутки – 0,098 [0,075; 0,116] нг/мл. Отмечалось значимое снижение концентрации данного маркера на 8-е сутки как по отношению к исходному уровню ($p<0,05$), так и по отношению к уровню на 8-е сутки в группе сравнения (пропофол) (рис. 4). Данные межгруппового сравнения представлены на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск и изучение препаратов с доказанными нейропротекторными эффектами является приоритетным направлением ввиду как растущей заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями, так и отсутствия эффективной стратегии. Ранее нами были получены экспериментальные данные, убедительно демонстрирующие нейропротекторные эффекты хлорида лития в условиях *in vivo* на модели ишемического инсульта [21].

Однако на данный момент препарат представлен только таблетированной формой, которая не позволяет реализовать его потенциал у пациентов с состояв-

Таблица 8

Неврологический дефицит, оцененный по шкале NIHSS, в группе ксенона у больных с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения»

Table 8

Neurologic deficit assessed by the NIHSS in the Xenon Group with the diagnosis of “Acute cerebrovascular accident”

Код пациента, возраст (лет)	Уровень неврологических нарушений (NIHSS)			
	До седации	1-е сутки	3-и сутки	После седации
№ 1, 29	28	26	25	18
№ 2, 31	28	30	27	22
№ 3, 37	30	31	32	17
№ 4, 40	33	30	30	19
№ 5, 45	31	26	16	12
№ 6, 41	29	23	21	29
№ 7, 48	24	23	25	23
№ 8, 43	30	27	25	19
№ 9, 59	31	34	25	21
№ 10, 55	32	30	31	27
№ 11, 52	29	29	28	25
№ 12, 60	31	28	19	14
Me [Q1; Q3]	32 [28; 34]	30 [26; 34]	27 [16; 32]	24 [12; 27]

Примечание: * – при сравнении с исходным уровнем неврологический дефицит у пациентов на 8-е сутки после инсульта было значимо ниже ($p=0,043$)

Note: * – when compared with the baseline, the neurologic deficit in patients on the 8th day after the stroke was significantly lower ($p=0.043$)

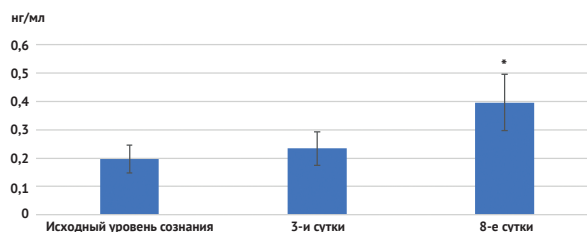


Рис. 3. Динамика концентрации белка-маркера нейронального повреждения S100b в группе сравнения (пропофол)

Fig. 3. Dynamics of astroglial-derived S100B protein (a “biomarker” of cerebral damage) concentration in the Propofol Group

Note: * – significant increase in S100B on the 8th day ($p=0.028$)

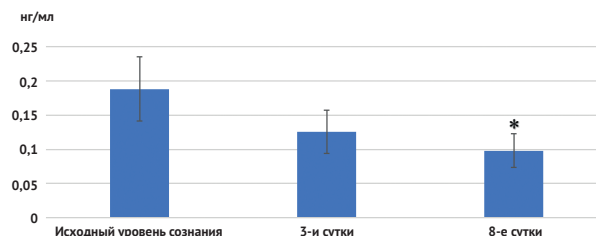


Рис. 4. Динамика концентрации белка-маркера нейронального повреждения S100b в группе сравнения (пропофол)

Примечание: * – на 8-е сутки показатели были значимо ниже исходных значений ($p=0,037$)

Fig. 4. Dynamics of S100B protein (a “biomarker” of cerebral damage) concentration in the comparison group

Note: * – on the 8th day, the indicators were significantly lower than the initial values ($p=0.037$)

шимся инсультом, где эффективная терапия необходима уже в течение первых часов. Ингаляции ксенона можно начинать сразу после поступления человека в отделение интенсивной терапии, а учитывая крайне узкий перечень противопоказаний и интактность по отношению к системам гомеостаза (инертный газ не вступает во взаимодействие и выводится в неизменном виде) его применение в острый период обладает высокой степенью безопасности.

В данном исследовании было принято решение использовать три основные шкалы для определения а) уровня сознания и б) неврологического дефицита, так как эти показатели уже сами по себе являются крайне важными прогностическими предикторами.

Если в случае экспериментальных исследований методы оценки эффектов препаратов представлены весьма широким ассортиментом, то при определении эффективности “*ad aegri lectum*” на фоне угнетенного сознания возможности диагностики достаточно ограничены. Именно это и послужило причиной выбора сразу трех шкал — двух для оценки уровня сознания и одной для оценки неврологического дефицита. Первой и самой распространенной была ШКГ. Она была разработана в 1974 году для объективной оценки и прогнозирования исхода у пациентов с травмой головного мозга, а затем широко использовалась для оценки уровня сознания пациентов отделения интенсивной терапии с иными, отличными от рассматриваемых в данном исследовании причинами нарушения сознания [22]. Несмотря на широкое использование, ШКГ имеет ограничения в виде невозможности оценки вербальной продукции у пациентов с афазией или у интубированных пациентов [23].

Трудность получения вербального ответа у интубированных пациентов и пациентов с афазией, отсутствие оценки стволовых функций побудили к созданию нового инструмента — шкалы *FOUR*. Это позволило добиться улучшения стандартизированной оценки уровня сознания для пациентов, которые интубированы или имеют очаговый неврологический дефицит [19]. Также, как и ШКГ, шкала в анализе использует глазные реакции и моторный ответ пациента, вербальный компонент из нее был удален и были добавлены оценки стволовых рефлексов и дыхательного паттерна. Снижение количества баллов в обеих шкалах связано с ухудшением уровня сознания [24].

Для оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде инсульта была использована широко распространенная и хорошо зарекомендовавшая себя шкала *NIHSS* (*National Institutes of Health Stroke Scale*), опубликованная в 1989 году [25]. Прогностическая ценность этой шкалы показана во многих исследованиях [25–29]. Отличает эту шкалу быстрота оценки и удобство использования.

Помимо клинической диагностики также была проанализирована динамика основного маркера нейронального повреждения в остром периоде — белка *S100b*, что позволило мониторировать эффективность терапии пациентов. Сывороточный астроглиальный белок *S100b* имеет значительную связь с клиническим неврологическим дефицитом, объемом инфаркта, функциональной инвалидизацией после ишемического инсульта и играет роль прогностического маркера [30–33], указывает на риск геморрагической трансформации после тромболитической терапии [34]. Уровень этого белка помогает проводить мониторинг заболева-

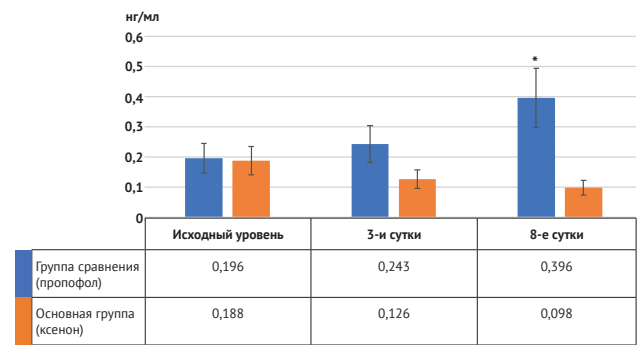


Рис. 5. Сравнение концентрации *S100b* между основной (ксенон) и группой сравнения (пропофол)

Примечание: * — на 8-е сутки концентрация маркера в группе с применением ксенона была значимо ниже по сравнению с уровнем белка на 8-е сутки в группе сравнения (пропофол) ($p=0,018$)

Fig. 5. Comparison of *S100b* concentration between the main and control groups

Note: * — on the 8th day, the marker concentration in the Xenon Group was significantly lower compared to the protein level on the 8th day in the Propofol Group ($p=0.018$)

ния при широком спектре заболеваний, сопровождающимся повреждением нервной ткани [35], показывает уровень воспалительной реакции при инсульте [36]. Увеличение концентрации *S100b* после острого ИИ регистрируется начиная с 8 часов и достигает максимальных значений на 2-е–3-и сутки [37].

Совокупность доступных для рутинной практики методов оценки тяжести состояния данной категории пациентов, а также относительная простота применения ксенона позволяют надеяться на успешное внедрение метода в повседневную практику. Помимо прочего не стоит забывать, что наиболее широко применяемый препарат для продленной седации — пропофол, при длительном введении способен существенно ухудшить прогноз пациентов даже без повреждения головного мозга, что потенциально делает его использование после инсульта нежелательным [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ингаляционная седация ксеноном у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом значимо повышает уровень сознания и регресса неврологических нарушений в сравнении с пациентами, которым выполняли внутривенную седацию на основе пропофола, а также значимо снижает уровень белка *S100b*.

ВЫВОДЫ

1. Ингаляция ксенона у пациентов с ишемическим инсультом способна значимо улучшить уровень сознания.

а) При сравнении динамики уровня сознания по шкале комы Глазго у пациентов в группах ингаляционной седации ксеноном и внутривенной седации пропофолом отмечена тенденция к его улучшению на 2-е — 13 [11; 14] vs 11 [9; 12] ($p=0,065$), 3-и — 13,5 [10; 14] vs 10,5 [8; 12] ($p=0,05$) сутки, а на 8-е сутки достигает уровня статистической значимости в группе ксенона 13 [11; 15] vs 7 [6; 8] ($p=0,026$).

б) При сравнении динамики уровня сознания по шкале *FOUR* у пациентов в группах ингаляционной седации ксеноном и внутривенной седации пропофо-

лом отмечено его улучшение на 2-е — 14 [12; 15] vs 12 [10; 13] ($p=0,038$) и на 8-е сутки в группе ксенона 14 [13; 15] vs 8 [7; 8] ($p=0,026$).

2. Ингаляционная седация ксеноном у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом показала значимое улучшение неврологического исхода по шкале *NIHSS* в сравнении с внутривенной седацией пропофолом, на восьмые сутки неврологический дефицит увеличился в группе пропофола, значения *NIHSS* были значимо

выше в группе пропофола 34 [34; 34] vs 24 [12; 27] ($p=0,007$).

3. При оценке уровня белка нейронального повреждения *S100b* ксенон способствовал снижению его уровня у пациентов как с исходными значениями основной группы (с 0,188 [0,172; 0,201] нг/мл до 0,098 [0,075; 0,116] нг/мл на 8-е сутки, $p<0,05$), так и 4-кратное снижение в сравнении с итоговыми значениями пациентов группы сравнения, которое составило 0,396 нг/мл.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L, et al. 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. PMID: 32199124 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30069-3)
- 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;390(10100):1151–1210. PMID: 28919116 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378–385. PMID: 22712739 <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>
- Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Кловичина 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>
- Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;2018:3238165. PMID: 30598741 <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
- Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. PMID: 33144066 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>
- Острова И.В., Гребенчиков О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):73–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82>
- Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401–410. PMID: 22664787 <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>
- Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):791–800. PMID: 27412685 <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0458-y>
- 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/10.1097/0000542-200206000-00031>
- David HN, Leveille F, Chazalviel L, MacKenzie ET, Buisson A, Lemaire M, et al. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(10):1168–1173. PMID: 14526227 <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>
- Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;60:102–116. PMID: 28065636 <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>
- Laitio R, Hynninen M, Arola O, Virtanen S, Parkkola R, Saunavaara J, et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(11):1120–1128. PMID: 26978207 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>
- Maze M, Laitio T. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *ICU Management & Practice*. 2018;18(special suppl. 3 Shock):192–195.
- Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Брагичев И.В., Марченко Л.Ю., и др. 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>
- 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-3B и антиоксидантные ферменты в мозге крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2020;9(4):564–572. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-57213>
- Filev AD, Silachev DN, Ryzhkov IA, Lapin KN, Babkina AS, Grebenchikov OA, et al. Effect of Xenon Treatment on Gene Expression in Brain Tissue after Traumatic Brain Injury in Rats. *Brain Sci*. 2021;11(7):889. PMID: 34356124 <https://doi.org/10.3390/brainsci11070889>
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81–84. PMID: 4136544 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58(4):585–593. PMID: 16178024 <https://doi.org/10.1002/ana.20611>
- Gill M, Martens K, Lynch EL, Salih A, Green SM. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46(6):660–662. PMID: 2730378 <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>
- Черпаков П.А., Гребенчиков О.А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):101–110. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110>
- Gill M, Martens K, Lynch EL, Salih A, Green SM. Interrater reliability of 3 simplified neurologic scales applied to adults presenting to the emergency department with altered levels of consciousness. *Ann Emerg Med*. 2007;49(4):403–407. PMID: 17141146 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.03.031>
- Fischer M, Rüegg S, Czaplinski A, Strohmeier M, Lehmann A, Tschan F, et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(2):R64. PMID: 20398274 <https://doi.org/10.1186/cc8963>
- Saika A, Bansal S, Philip M, Devi BI, Shukla DP. Prognostic value of FOUR and GCS scores in determining mortality in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(8):1323–1328. PMID: 26077394 <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2469-6>
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870. PMID: 2749846 <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
- Garavelli F, Ghelfi AM, Kilstein JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):434–437. PMID: 33069388 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.034>
- Wu Q, Tang AJ, Zeng L, Niu SZ, Tian MM, Jin AP, et al. Prognosis of Neurological Improvement in Inpatient Acute Ischemic Stroke Survivors: A Propensity Score Matching Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):105437 PMID: 33197800 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105437>
- Tatebayashi K, Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Kageyama H, Yamagami H, et al. Relationship Between Acute Neurological Function and Long-Term Prognosis in Patients with Large Arterial Occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(4):105625. PMID: 33497935 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105625>
- Wu Z, Zeng M, Li C, Qiu H, Feng H, Xu X, et al. Time-dependence of NIHSS in predicting functional outcome of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Postgrad Med J*. 2019;95(1122):181–186. PMID: 30975729 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136398>
- Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(Pt 5):546–550. PMID: 9293311 <https://doi.org/10.1177/000456329703400510>
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1997;148(1):101–105. PMID: 9125396 [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)05351-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)05351-8)
- Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100b predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160–2164. PMID: 15297628 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138730.03264.ac>
- Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2). PMID: 31356182 <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.04>
- Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2491–2495. PMID: 17673718 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480111>

35. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148(2):168–187. PMID: 30144068 <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>
36. Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(12):635–651. PMID: 26493086 <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6397>
37. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000;181(1–2):104–110. PMID: 11099719 [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00442-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00442-1)
38. Woldegerima N, Rosenblatt K, Mintz CD. Neurotoxic Properties of Propofol Sedation Following Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2016;44(2):455–456. PMID: 26771796 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000000>
39. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000;181(1–2):104–110. PMID: 11099719 [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00442-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00442-1)
40. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol*. 1989;46(6):660–662. PMID: 2730378 <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420080026>
41. Cherpakov RA, Grebenchikov OA. Effect of Lithium Chloride Concentration on Its Neuroprotective Properties in Ischemic Stroke in Rats. *General Reanimatology*. 2021;17(5):101–110. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110>
42. Gill M, Martens K, Lynch EL, Salih A, Green SM. Interrater reliability of 3 simplified neurologic scales applied to adults presenting to the emergency department with altered levels of consciousness. *Ann Emerg Med*. 2007;49(4):403–407. PMID: 17141146 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.03.031>
43. Fischer M, Rüegg S, Czaplinski A, Strohmeier M, Lehmann A, Tschan F, et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(2):R64. PMID: 20398274 <https://doi.org/10.1186/cc8963>
44. Saika A, Bansal S, Philip M, Devi BI, Shukla DP. Prognostic value of FOUR and GCS scores in determining mortality in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(8):1323–1328. PMID: 26077394 <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2469-6>
45. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870. PMID: 2749846 <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
46. Garavelli F, Ghelfi AM, Kilstein JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):434–437. PMID: 33069388 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.034>
47. Wu Q, Tang AJ, Zeng L, Niu SZ, Tian MM, Jin AP, et al. Prognosis of Neurological Improvement in Inpatient Acute Ischemic Stroke Survivors: A Propensity Score Matching Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):105437 PMID: 33197800 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105437>
48. Tatebayashi K, Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Kageyama H, Yamagami H, et al. Relationship Between Acute Neurological Function and Long-Term Prognosis in Patients with Large Arterial Occlusions. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(4):105625. PMID: 33497935 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105625>
49. Wu Z, Zeng M, Li C, Qiu H, Feng H, Xu X, et al. Time-dependence of NIHSS in predicting functional outcome of patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. *Postgrad Med J*. 2019;95(1122):181–186. PMID: 30975729 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-136398>
50. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(Pt 5):546–550. PMID: 9293311 <https://doi.org/10.1177/000456329703400510>
51. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 1997;148(1):101–105. PMID: 9125396 [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)05351-8](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)05351-8)
52. Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2004;35(9):2160–2164. PMID: 15297628 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000138730.03264.ac>
53. Lasek-Bal A, Jedrzejska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(2). PMID: 31356182 <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.04>
54. Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke*. 2007;38(9):2491–2495. PMID: 17673718 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480111>
55. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, Puglisi MA, Serrano A, Marchese E, Corvino V, Geloso MC. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019 Jan;148(2):168–187. PMID: 30144068 <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>. Epub 2018 Nov 12

REFERENCES

1. Chen Y, Wright N, Guo Y, Turnbull I, Kartsonaki C, Yang L, et al. 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. PMID: 32199124; PMCID: PMC7090905 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30069-3)

2. 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. PMID: 28919116; PMCID: PMC5605883 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)

3. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiological cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7(5):378–385. PMID: 22712739 <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>

4. Shamalov N.A., Stakhovskaya LV, Klochihina OA, Polunina OS, Polunina EA. The analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(3–2):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190525>

5. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018;2018:3238165. PMID: 30598741 <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>

6. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Exp Neurol*. 2021;335:113518. PMID: 33144066 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>

7. Ostrova IV, Grebenchikov OA, Golubeva NV. Neuroprotective Effect of Lithium Chloride in Rat Model of Cardiac Arrest. *General Reanimatology*. 2019;15(3):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82>

8. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401–410. PMID: 22664787 <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.98>

9. Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):791–800. PMID: 27412685 <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0458-y>

10. 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):1485–91. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>

11. David HN, Leveille F, Chazalviel L, MacKenzie ET, Buisson A, Lemaire M, Abraimi JH. Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(10):1168–1173. PMID: 14526227 <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000087342.31689.18>

12. Alam A, Suen KC, Hana Z, Sanders RD, Maze M, Ma D. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;60:102–116. PMID: 28065636 <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>

13. Laitio R, Hynninen H, Arola O, Virtanen S, Parkkola R, Saunavaara J, et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(11):1120–1128. PMID: 26978207 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1933>

14. Maze M, Laitio T. Xenon limits brain damage following cardiac arrest. *ICU Management & Practice*. 2018;18(special suppl. 3 Shock):192–195.

15. Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Nikolayev L.L., Shpichko A.I., Bratishchev I.V., Marchenko L.Yu., Khusainov S.Z., Cherpakov R.A., Shpichko N.P. Effect of Xenon on Proinflammatory Activation and Apoptosis of Human Neutrophils Under Ex Vivo Conditions. *Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(3):511–520. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-511-520>

16. Kuzovlev AN, Shpichko AI, Ryzhkov IA, Grebenchikov OA, Shabanov AK, Khusainov SZ, et al. Effect of Xenon on the Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase 3β and Antioxidant Enzymes in Rat Brain. *Russian Sklifosovskiy Journal Emergency Medical Care*. 2020;9(4):564–572. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-4-564-572>

17. Filev AD, Silachev DN, Ryzhkov IA, Lapin KN, Babkina AS, Grebenchikov OA, et al. Effect of Xenon Treatment on Gene Expression in Brain Tissue after Traumatic Brain Injury in Rats. *Brain Sci*. 2021;11(7):889. PMID: 34356124 <https://doi.org/10.3390/brainsci11070889>

18. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81–84. PMID: 4136544 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)

19. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58(4):585–593. PMID: 16178024 <https://doi.org/10.1002/ana.20611>

36. Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(12):635–651. PMID: 26493086 <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6397>
37. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000;181(1–2):104–110. PMID: 11099719 [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00442-1](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00442-1)
38. Woldegerima N, Rosenblatt K, Mintz CD. Neurotoxic Properties of Propofol Sedation Following Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2016;44(2):455–456. PMID: 26771796 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000000>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Гребенчиков Олег Александрович** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР; ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
<http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;
10%: концепция статьи, окончательное утверждение текста
- Евсеев Анатолий Константинович** доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-0832-3272>, anatolevseev@gmail.com;
10%: анализ полученных данных, проведение экспериментальной части исследования
- Кулабухов Владимир Витальевич** кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-1769-7038>, kulabuchovvv@sklif.mos.ru;
10%: редактирование текста, подготовка текста к печати
- 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 ФГБНУ ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>, artem_kuzovlev@mail.ru;
10%: анализ полученных данных
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, sklif@zdrav.mos.ru;
10%: подготовка текста к печати
- Рамазанов Ганипа Рамазанович** кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>, ramazanovgr@sklif.mos.ru;
10%: подготовка текста к печати
- Хусаинов Шамиль Жафярович** врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», аспирант ФГБНУ ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-3177-8929>, shamilkhusainov1989@gmail.com;
10%: сбор материала, выполнение клинической части исследования
- Черпаков Ростислав Александрович** научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР; младший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>, zealot333@mail.ru;
10%: редактирование первичного материала
- Шабанов Аслан Курбанович** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru;
10%: редактирование текста, подготовка текста к печати
- Шпичко Андрей Иванович** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
10%: выполнение клинической части исследования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Neuroprotective Effects of Inhaled Xenon for Sedation Compared With Propofol Intravenous Sedation in Severe Ischemic Stroke

O.A. Grebenchikov^{1,2}, A.K. Evseev³, V.V. Kulabuchov³, A.N. Kuzovlev¹, S.S. Petrikov³, G.R. Ramazanov³, Sh.Gh. Khusainov^{1,3}, R.A. Cherpakov^{1,3} ✉, A.K. Shabanov^{1,3}, A.I. Spichko¹

Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology bldg. 2, 25 Petrovka Str., Moscow, 107031, Russian Federation

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) 61/2 Shchepkina Str., Moscow, 129110, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Rostislav A. Cherpakov, Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology. Email: zealot333@mail.ru

ABSTRACTS Ischemic stroke occupies a leading position among the causes of mortality and disability. Long-lasting motor and cognitive impairments, a decrease in the level of consciousness over time aggravate the course of the disease, leading to immobilization syndrome and comorbidity load, which contributes to the development of life-threatening conditions in this category of patients. In this regard, the search for new neuroprotective strategies used at an early stage and capable of minimizing the severe consequences of stroke for the patient in particular and society as a whole seems extremely relevant. The paper presents the effect of inhaled xenon for sedation in patients with severe ischemic stroke on the level of consciousness and severity of neurological disorders, and also shows its effect on S100B protein, a marker for blood brain barrier damage.

AIM OF STUDY To evaluate the effect of inhaled xenon for sedation in comparison with propofol intravenous sedation on the dynamics of the level of consciousness, the severity of neurological dysfunction and changes in the concentration of astroglial-derived S100B protein in severe ischemic stroke.

MATERIAL AND METHODS The research was conducted on two groups of patients comparable in age, gender, comorbid background, as well as the severity of the underlying disease. In both groups, the condition of patients required the start of mechanical ventilation immediately after admission to the intensive care unit. Group I (control, n=12). After intubation and the start of ventilation, patients were sedated with propofol at a dose of 1-2 mg/ kg / hour for 24–72 hours. Group II (xenon, n=12). After intubation and the start of ventilation, patients underwent xenon inhalation at a concentration of 40 vol. % for the first 6 hours. If it was necessary to continue sedation after the end of xenon inhalation, propofol was used in doses similar to Group I. Neurological status was assessed on days 1, 3 and 8 using the Glasgow Coma Scale (GCS), the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) score and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The critical analysis of the value of S100B as a marker of brain damage was carried out before the start of sedation, on the 3rd and 8th days.

RESULTS Xenon inhalation (40 vol. %) in comparison with propofol intravenous sedation significantly increases the level of consciousness in patients with severe ischemic stroke (p=0,026), reduces neurological disorders assessed using NIHSS (p=0,007) on day 7, and also reduces serum S100B levels on day 3 (p<0,05) after ischemic stroke.

CONCLUSION Our open randomized clinical trial of xenon inhalation versus propofol intravenous sedation revealed the neuroprotective properties of xenon anesthesia in patients with severe ischemic stroke.

Based on the obtained clinical and laboratory data, it can be concluded about the effective implementation of the neuroprotective effects of xenon in the administration scheme used in the research.

Keywords: xenon, neuroprotection, ischemic stroke, consciousness, neurological disorders, S100b protein

For citation Grebenchikov OA, Evseev AK, Kulabuchov VV, Kuzovlev AN, Petrikov SS, Ramazanov GR, et al. Neuroprotective Effects of Inhaled Xenon for Sedation Compared With Propofol Intravenous Sedation in Severe Ischemic Stroke. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(4):561–572. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Oleg A. Grebenchikov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology; Leading Researcher, Department of Intensive Care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); http://orcid.org/0000-0001-9045-6017 , oleg.grebenchikov@yandex.ru; 10%, concept of the article, final approval of the text
Anatoly K. Evseev	Doctor of Chemical Sciences, Leading Researcher, Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0832-3272 , anatolevseev@gmail.com; 10%, analysis of the obtained data, conducting the experimental part of the research
Vladimir V. Kulabuchov	Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1769-7038 , kulabuchovvv@sklif.mos.ru; 10%, text editing, preparing text for printing
Artyom N. Kuzovlev	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director Head, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology; Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology; https://orcid.org/0000-0002-5930-0118 , artem_kuzovlev@mail.ru; 10%, data analysis
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , sklif@zdrav.mos.ru 10%, preparing text for printing
Ganipa R. Ramazanov	Candidate of Medical Sciences, Head, Scientific Department of Emergency Neurology and Rehabilitation Treatment, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6824-4114 , ramazanovgr@sklif.mos.ru 10%, preparing text for printing
Shamil Zh. Khusainov	Anesthesiologist-resuscitator, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, postgraduate student, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitationology; https://orcid.org/0000-0002-3177-8929 , shamilkhusainov1989@gmail.com; 10%, collection of material, completion of the clinical part of the research

- Rostislav A. Cherpakov Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Junior Researcher, Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>, zealot333@mail.ru;
10%, editing of original material
- Aslan K. Shabanov Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology in Critical Conditions, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru;
10%, text editing, preparing text for printing
- Andrey I. Shpichko Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology;
<https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
10%, completion of the clinical part of the research

Received on 12.04.2022
Review completed on 27.07.2022
Accepted on 27.09.2022

Поступила в редакцию 12.04.2022
Рецензирование завершено 27.07.2022
Принята к печати 27.09.2022