

Новая стратегия лечения пациентов с длительным нарушением сознания с применением ксенона. Перспективное пилотное исследование

А.И. Шпичко^{1,2} ✉, А.Н. Кузовлев¹, Р.А. Черпаков^{1,3}, Н.П. Шпичко^{1,2}, О.А. Гребенчиков¹, А.К. Евсеев⁴, А.К. Шабанов^{1,4}, С.С. Петриков⁴

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 ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

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

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

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

✉ Контактная информация: Шпичко Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКИЦ РР.
Email: shpichko.a@yandex.ru

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Помимо высокой летальности черепно-мозговые травмы (ЧМТ) таят еще одну опасность — длительный реабилитационный период и высокий процент инвалидизации с развитием когнитивных нарушений. Связано это, прежде всего, с процессами нейровоспаления, развитие которого, согласно последним данным, и приводит к длительному нарушению сознания. Противовоспалительные эффекты ингаляционного анестетика ксенона, которые были неоднократно показаны в ранее проводимых исследованиях, потенциально способны благотворно повлиять на уровень сознания у пациентов с ЧМТ за счет таргетного воздействия на ключевые звенья нейровоспаления.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние ингаляции кислородно-ксеноновой смеси на уровень восстановления сознания и выраженность спастической активности у пациентов после ЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания и спастической активности у пациентов с посткоматозными длительными нарушениями сознания. Пациенты были рандомизированы на две равные по числу участников группы. В группе I (сравнения, $n=15$) (помимо стандартного лечения после ЧМТ) каждому включенному в исследование пациенту были проведены 7 сеансов ингаляций воздушно-кислородной смесью с содержанием кислорода не менее 30 об% в течение 30 минут. В группе II (исследования, $n=15$) (помимо стандартного лечения) каждому включенному в исследование пациенту проводили ингаляцию кислородно-ксеноновой газовой смесью (содержание ксенона — 30 об%) на протяжении 7 дней 1 раз в сутки. До и после проведения курса лечения (на 7-е сутки) пациенты были оценены по шкале *CRS-R* и модифицированной шкале Эшворта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговую оценку вошли 12 пациентов из группы I (сравнения) и 12 пациентов из группы II (исследования). Из каждой группы были исключены по 3 пациента в результате критических инцидентов, не связанных с характером проводимой терапии. В группе I (сравнения) на 7-е сутки уровень сознания составлял 9 [7; 11] баллов и статистически значимо не отличался от исходного ($p>0,05$), составлявшего 8 [6; 10] баллов. Спастическая активность также статистически значимо не изменялась. В группе II (исследования) исходный уровень сознания составлял 9 [7; 10], а на 7-е сутки — 15 [12; 17] баллов, что было статистически значимо выше как по отношению к уровню сознания к 1-м суткам ($p=0,021$) внутри группы, так и по отношению к нему на 7-е сутки в группе I ($p=0,038$). При сравнении спастической активности на 1-е и 7-е сутки нами не было получено статистически значимой разницы ни в одной из групп.

ВЫВОД

Ингаляция ксеноном по предложенной нами методике позволила благотворно повлиять на уровень сознания пациентов после черепно-мозговой травмы, однако это никак не влияло на конечный уровень спастической активности.

Ключевые слова:

ксенон, черепно-мозговая травма, нарушение сознания, нейровоспаление, нейропротекция, реабилитация

Ссылка для цитирования

Шпичко А.И., Кузовлев А.Н., Черпаков Р.А., Шпичко Н.П., Гребенчиков О.А., Евсеев А.К. и др. Новая стратегия лечения пациентов с длительным нарушением сознания с применением ксенона. Перспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(4):592–599. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-592-599>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВВЕДЕНИЕ

Проблема длительного нарушения сознания после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) со временем не только не теряет актуальности, но и постепенно выходит на первый план. Связано это, в основном, с увеличением частоты встречаемости тяжелой сочетанной травмы, в структуре которой конкретно ЧМТ встречается примерно в трети случаев [1–3]. В свою очередь, длительное нарушение сознания способствует развитию вторичных осложнений, существенно ухудшающих прогноз в данной категории пациентов [4]. В рамках современных представлений о причинах и патогенезе длительного нарушения сознания наибольший интерес представляет процесс нейровоспаления [5]. Если в остром периоде преобладают первичные повреждения в результате самой травмы, то спустя несколько дней на первый план начинают выходить воспалительные процессы, развитие которых и приводит к нежелательным последствиям в виде когнитивных нарушений и длительного нарушения сознания [6].

Поиск препарата, который способен если не предотвратить, то хотя бы значимо минимизировать последствия ЧМТ, ведется достаточно давно. Понимание первопричин, а также патологических каскадов и основных мишеней в рамках нейровоспаления позволило предположить, что эффекты ингаляционного анестетика ксенона способны потенциально благотворно сказаться на восстановлении данной группы пациентов [7–9]. В ранее проведенном экспериментальном исследовании нами был доказан отчетливый противовоспалительный эффект данного анестетика, заключающийся в увеличении способности нейтрофилов к спонтанному апоптозу после моделирования воспалительной реакции [10]. Данный эффект реализовывался путем снижения экспрессии молекул адгезии *CD11b* и *CD66b* на поверхности нейтрофилов. Также в результате воздействия ксенона после моделирования ЧМТ в условиях *in vivo* нами было доказано статистически значимое снижение активации провоспалительных генов *NF- κ B1* и *NF- κ B2*, ответственных за синтез цитокинов и других молекул, участвующих в воспалении [11].

Однако если в отношении благотворного влияния ксенона при острых состояниях был накоплен пусть небольшой, но все же весомый опыт [12–14], то у пациентов на фоне длительного нарушения сознания ксенон не применялся. При этом эффекты инертных газов становятся объектом все более пристального изучения, что в конечном счете, может привести к существенно расширению показаний к их применению [15].

Основываясь на понимании комплексного эффекта ксенона в отношении нейропротекции, нами проведено пилотное рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было изучить влияние данного анестетика на реабилитационный потенциал и уровень сознания пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и длительным нарушением сознания в результате ЧМТ.

Цель: изучить влияние ингаляции кислородно-ксеноновой смеси на уровень восстановления сознания и выраженность спастической активности у пациентов после ЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было приведено проспективное рандомизированное клиническое исследование влияния ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания у пациентов с посткоматозными длительными нарушениями сознания. Исследование проводилось в рамках действующей темы государственного задания № 075-01414-20-02 «Анестетическая нейропротекция ксеноном и севофлураном при тяжелых повреждениях головного мозга. Клинико-экспериментальное исследование» и получило одобрение локального этического комитета (протокол заседания этического комитета 4/21/2 от 29.09.21, № 427/04.10.2021). Пациенты были разделены на две равные по числу участников группы (рис. 1). В группе I (сравнения, $n=15$) пациенты получали стандартное лечение в рамках действующих прото-

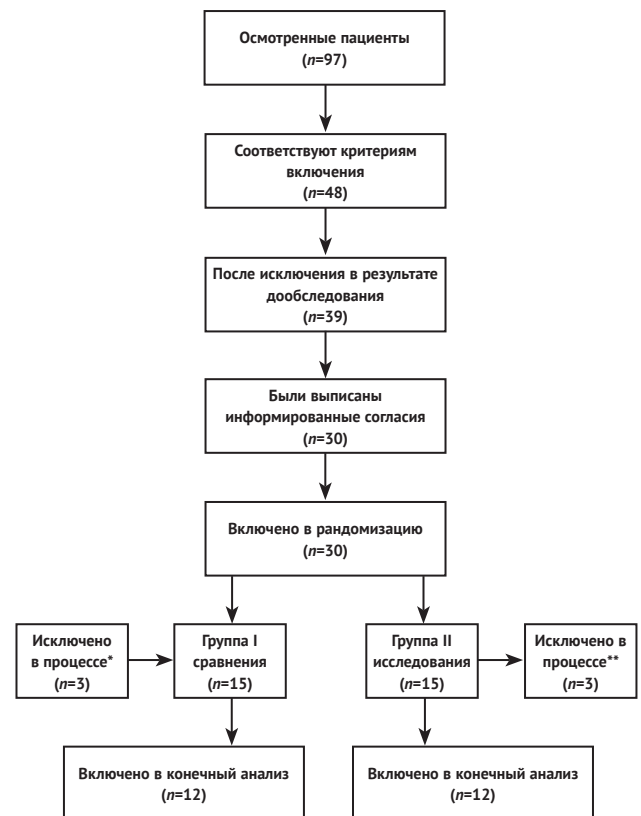


Рис. 1. Блок-схема включения и исключения из исследования.

Примечания: * — в одном случае потребовалось экстренное хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения, в двух случаях возникла необходимость в искусственной вентиляции легких; ** — в двух случаях потребовалась инотропная поддержка, в одном случае возникла необходимость в проведении шунтирующей операции в связи с нарастанием внутричерепной гипертензии

Fig. 1. Flow chart of inclusion and exclusion from the study.

Note: * — in one case, emergency surgical treatment of gastrointestinal bleeding was required, in two cases, there was a need for artificial lung ventilation; ** — in two cases, inotropic support was required, in one case, it became necessary to perform a bypass operation due to an increase in intracranial hypertension

колов оказания помощи при длительном нарушении сознания в результате перенесенной ЧМТ. Помимо стандартной терапии пациентам группы сравнения было проведено 7 сеансов ингаляции воздушно-кислородной смеси с содержанием кислорода не менее 30 об% в течение 30 минут. В группе II (исследования, $n=15$), пациенты также получали стандартное лечение, однако помимо него проводилась ингаляция кислородно-ксеноновой смесью (содержание ксенона — 30 об%) на протяжении 7 дней 1 раз в сутки. После проведения курса лечения уровень сознания и спастической активности был оценен по пересмотренной шкале восстановления после комы CRS-R и модифицированной шкале Эшворта.

Набор пациентов в группы проводился согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- пациенты с тяжелыми повреждениями головного мозга вследствие перенесенной ЧМТ;
- уровень сознания: вегетативное состояние или состоянии минимального сознания;
- самостоятельное дыхание;
- информированное согласие больного или его законного представителя на участие в научном исследовании.

Критерии исключения:

- наличие показаний к экстренному хирургическому вмешательству;
- необходимость в инотропной и вазопрессорной поддержке, оцененной по шкале VIS более 10 баллов;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- исследователь может принять решение о досрочном прекращении участия пациента в исследовании в любое время, если этого требует его состояние.

Для исключения предпочтения исследователей набор в группы осуществлялся методом конвертов.

После начала исследования из группы I (сравнения) были исключены 3 пациента — в одном случае потребовалось экстренное хирургическое лечение желудочно-кишечного кровотечения, в двух случаях возникла необходимость в искусственной вентиляции легких. Из группы II (исследования) также были исключены 3 пациента: в двух случаях потребовалась инотропная поддержка, в одном случае возникла необходимость в проведении шунтирующей операции в связи с нарастанием внутричерепной гипертензии. Возрастной состав и пол пациентов, включенных в исследование, представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы были сопоставимы по среднему возрасту, коморбидному фону и методам применяемой стандартной терапии.

Для проведения процедуры в обеих группах был использован ксеноновый терапевтический контур КТК-01 (Акела-Н, Россия) (рис. 2), укомплектованный газоанализатором кислорода и ксенона, а также дозатором ксенона, позволяющим контролировать как текущий расход, так и суммарное потребление. Все пациенты, включенные в исследование, находились на самостоятельном дыхании через трахеостомическую трубку. Перед проведением процедуры проводилась санация трахеостомической трубки пациента и раздувалась манжета для дополнительной герметизации дыхательного контура и минимизации потери ксенона во время ингаляции.

Таблица 1

Состав группы сравнения и исследовательской группы

Table 1

Composition of the comparison and study groups

Группа сравнения, средний возраст 31,4±11,5 года			
Возраст больных	Мужчины	Женщины	Всего
18–30 лет	3	2	5
31–40 лет	1	2	3
41–50 лет	3	1	4
Всего	7	5	12
Группа исследования, средний возраст 32,5±12,5 года			
Возраст больных	Мужчины	Женщины	Всего
18–30 лет	4	1	5
31–40 лет	3	2	5
41–50 лет	2	0	2
Всего	9	3	12

Примечание: группы были сопоставимы по среднему возрасту, коморбидному фону и методам применяемой стандартной терапии

Note: the groups were comparable in terms of mean age, comorbid background, and methods of standard therapy used



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

Fig. 2. Xenon therapeutic circuit KTK-01, designed to supply a respiratory mixture using oxygen, xenon, or a combination of these gases

В группе I (сравнения) ингаляцию кислородно-воздушной смесью осуществляли по следующей методике: после подключения пациента к ксеноновому терапевтическому контуру выполняли пятиминутную денитрогенизацию путем ингаляции 100% кислородом до достижения устойчивой концентрации кислорода в контуре 95–97 об%. После этого концентрацию кислорода снижали до 30 об%, а клапан выдоха перекрывали, тем самым делая контур полностью закрытым. В течение 30 минут пациента ингалировали кислород-

Таблица 2

Динамика восстановления сознания в группе сравнения
 Table 2
Dynamics of recovery of consciousness in the study group

Код пациента, возраст	Диагноз	Уровень сознания (CRS-R), баллы	
		До курса	После курса
1, 22	ЧМТ	BC, 5	BC, 5
2, 20	ЧМТ	CMC, 6	CMC, 6
3, 38	ЧМТ	CMC, 7	CMC, 7
4, 33	ЧМТ	CMC, 7	CMC, 7
5, 26	ЧМТ	BC, 6	BC, 6
6, 35	ЧМТ	CMC, 9	CMC, 9
7, 45	ЧМТ	CMC, 10	CMC, 12
8, 21	ЧМТ	BC, 8	BC, 8
9, 29	ЧМТ	CMC, 9	CMC, 9
10, 32	ЧМТ	CMC, 13	CMC, 16
11, 19	ЧМТ	CMC, 6	CMC, 9
12, 38	ЧМТ	CMC, 8	CMC, 9

Примечания: BC – вегетативное состояние; CMC – состояние минимального сознания; ЧМТ – черепно-мозговая травма

Notes: BC – vegetative state; CMC – state of minimal consciousness; ЧМТ – traumatic brain injury

но-воздушной смесью с поддержанием постоянной концентрации кислорода в 30 об%. Во время процедуры был проведен мониторинг электрокардиограммы в трех отведениях с подсчетом частоты сердечных сокращений и артериального давления неинвазивным методом, а также плетизмография с пульсоксиметрией. По истечении 30 минут терапевтический контур отсоединяли, и процедура завершалась.

В группе II (исследования) денитрогенизацию выполняли по такой же методике, однако после нее сразу после перекрытия клапана выдоха в контур начинали подавать ксенон со скоростью 0,5–1 л/мин до достижения концентрации 30 об%. Далее указанную концентрацию поддерживали на протяжении 30 минут с мониторингом, аналогичным группе сравнения. После окончания процедуры в контур началась подача кислорода со скоростью 3–5 л/мин, а клапан выдоха открывался. В течение 2–3 минут концентрацию ксенона во выдыхаемой смеси доводили до 0 об%, после чего пациента отсоединяли от контура.

До и после завершения курса была проведена оценка следующих показателей:

1. Уровень восстановления после комы с использованием шкалы CRS-R (*Coma Recovery Scale-Revised*) [16].

2. Выраженность спастической активности с использованием модифицированной шкалы Эшворта [17].

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

При оценке уровня восстановления сознания в группе сравнения нами не было получено статистически значимых ($p > 0,05$) отличий между исходной и конечной точкой (табл. 2). Исходное значение составляло 8 [6; 10] баллов, конечное – 9 [7; 11].

Таблица 3

Изменение спастической активности в группе сравнения
 Table 3
Change in spastic activity in the comparison group

Код пациента, возраст	Диагноз	Модифицированная шкала Эшворта, баллы	
		До курса	После курса
1, 22	ЧМТ	1	1
2, 20	ЧМТ	3	1
3, 38	ЧМТ	2	2
4, 33	ЧМТ	3	2
5, 26	ЧМТ	1	1
6, 35	ЧМТ	2	2
7, 45	ЧМТ	3	2
8, 21	ЧМТ	1	1
9, 29	ЧМТ	1	1
10, 32	ЧМТ	2	2
11, 19	ЧМТ	3	2
12, 38	ЧМТ	3	1

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма

Note: ЧМТ – traumatic brain injury

Таблица 4

Уровень сознания до и после терапии с применением ксенона
 Table 4
Level of consciousness before and after xenon therapy

№ п/п	Код пациента, пол, возраст	Диагноз	Уровень сознания (CRS-R), баллы	
			До курса	После курса
1	M1, 38	ЧМТ	CMC, 12	CMC, 14
2	M2, 45	ЧМТ	CMC, 7	CMC, 7
3	M4, 22	ЧМТ	CMC, 13	В сознании, 23
4	Ж1, 39	ЧМТ	CMC, 5	CMC, 18
5	Ж2, 28	ЧМТ	CMC, 10	В сознании, 23
6	Ж3, 37	ЧМТ	CMC, 8	CMC, 13
7	M5, 28	ЧМТ	BC, 5	CMC, 11
8	M6, 20	ЧМТ	BC, 9	CMC, 16
9	M7, 44	ЧМТ	CMC, 7	CMC, 10
10	M8, 38	ЧМТ	BC, 4	BC, 7
11	M9, 25	ЧМТ	CMC, 13	CMC, 18
12	Ж5, 29	ЧМТ	CMC, 13	CMC, 18

Примечания: BC – вегетативное состояние; CMC – состояние минимального сознания; ЧМТ – черепно-мозговая травма

Notes: BC – vegetative state; CMC – state of minimal consciousness; ЧМТ – traumatic brain injury

В группе I (сравнения) также не было отмечено статистически значимых ($p > 0,05$) различий при оценке спастической активности (табл. 3). До начала процедур она составляла 3 [1; 3] балла, а по завершении – 2 [1; 3].

В группе II (исследования) на 7-е сутки отмечалось статистически значимое ($p = 0,021$) улучшение уровня сознания по отношению к исходному. На момент начала исследования сумма баллов составляла 9 [7; 10], а после курса лечения – 15 [12; 17] баллов (табл. 4). Отдельно стоит отметить, что при межгрупповом сравнении результатов на 7-е сутки уровень сознания в группе II (исследования) был статистически значимо ($p = 0,038$) выше, чем в группе I (сравнения).

При определении спастической активности нами не было получено статистически значимой разли-

цы ($p>0,05$) на 7-е сутки по отношению к исходному уровню (табл. 5). Во время проведения процедуры отмечалось ее определение снижение, однако после окончания спустя некоторое время тонус мускулатуры возвращался к исходному уровню.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Органопротекция инертными газами становится предметом все более пристального изучения [18]. Отчасти это связано с их интактностью по отношению к ферментным системам и выведением из организма в неизменном состоянии, что потенциально способствует их применению у пациентов в крайне тяжелых состояниях. В исследовательской работе 2019 года [19] было проведено сравнение нейропротекторного потенциала всех инертных газов на модели ишемического повреждения головного мозга. Наибольший потенциал отмечался у ксенона и аргона, остальные же газы (криптон, неон и гелий) не оказали значимого влияния на выраженность гипоксического повреждения. Чуть позже в крупном метаанализе 2021 года были обобщены ранее имеющиеся данные и сделан вывод об однозначной эффективности ксенона при повреждениях головного мозга различного генеза [20]. Данная работа включала в себя ряд крупных экспериментальных исследований, направленных на определение механизмов реализации нейропротекции и возможных схем использования [21, 22]. Однако среди ранее выполненных работ нет ни одной, в которой бы оценивались эффекты ксенона у пациентов с длительным нарушением сознания.

Применяемая нами методика позволила статистически значимо повлиять на восстановление уровня сознания у данной категории пациентов, что, в свою очередь, способствовало улучшению прогноза. Несмотря на то, что далеко не все из принявших участие в исследовании пациентов смогли продемонстрировать существенное улучшение состояния, по истечении 7 суток результаты в группе исследования были статистически значимо лучше, чем в группе сравнения. Также стоит отметить, что в группе II (исследования) на 7-е сутки двое пациентов пришли в ясное сознание (правда, с сохраняющимися когнитивными нарушениями), чего не отмечалось в группе I (сравнения). Полученные данные уникальны в первую очередь тем, что действующие протоколы лечения данной категории пациентов не способны значимо повлиять на уровень сознания [4].

Результаты пилотного этапа исследования позволяют надеяться на то, что противовоспалительные эффекты ксенона будут способствовать разрешению патологический процессов, приводящих к длительному нарушению сознания. Малая выборка не позволяет сделать однозначных выводов о перспективности

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сабиров Д.М., Хашимова Д.Х., Акалаев Р.Н., Красненкова М.Б., Росстальная А.Л., Залялова З.С. и др. Анализ причин летальности больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами. *Вестник экстренной медицины*. 2011; 4:5–9
2. Capizzi A, Woo J, Verdusco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am*. 2020; 104(2):215–258. PMID: 32035565. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001>.
3. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplant*. 2017;26(7):1118–1130. PMID: 28933211. <https://doi.org/10.1177/0963689717714102>.
4. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae.

Таблица 5

Исходный и конечный уровень спастичности в группе исследования

Table 5

Initial and final level of spasticity in group II

№ п/п	Код пациента, пол, возраст	Диагноз	Модифицированная шкала Эшворта, баллы	
			До курса	После курса
1	M1, 38	ЧМТ	2	2
2	M2, 45	ЧМТ	1	3
3	M4, 22	ЧМТ	3	1
4	Ж1, 39	ЧМТ	1	2
5	Ж2, 28	ЧМТ	2	1
6	Ж3, 37	ЧМТ	2	1
7	M5, 28	ЧМТ	2	2
8	M6, 20	ЧМТ	1	1
9	M7, 44	ЧМТ	1	0
10	M8, 38	ЧМТ	3	2
11	M9, 25	ЧМТ	1	0
12	Ж5, 29	ЧМТ	1	1

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма
Notes: ЧМТ – traumatic brain injury

данной терапии, но мы надеемся получить ответы на все интересующие нас вопросы в ходе дальнейших исследований.

Также остается открытым вопрос в отношении спастической активности, высокий уровень которой негативно сказывается на состоянии пациентов. Возможно, отсутствие значимого результата является следствием недостаточной длительности процедуры, однако однозначно сделать выводы поможет только дальнейшее изучение неанестетических эффектов ксенона. Кроме того, ранее были получены данные о значимом снижении спастической активности у детей с неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией [23–25].

Выводы

1. Ингаляции кислородно-ксеноновой газовой смесью на протяжении 7 дней позволили статистически значимо улучшить показатели уровня сознания относительно исходного у пациентов после перенесенной черепно-мозговой травмы ($p=0,021$).

2. Применение ксенона способствовало лучшему восстановлению сознания, оцененному на 7-е сутки, по сравнению с показателями в группе сравнения за аналогичный период ($p=0,038$).

3. Применение ксенона не оказывало статистически значимого влияния на выраженность спастической активности за исключением периода проведения процедуры ($p>0,05$).

Pituitary. 2019; 22(3):270–282. PMID: 30929221. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9>.

5. Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2015; 72(3):355–362. PMID: 25599342. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3558>

6. Jo M, Kim JH, Song GJ, Seo M, Hwang EM, Suk K. Astrocytic Orosomucoid-2 Modulates Microglial Activation and Neuroinflammation. *J Neurosci*. 2017;37(11):2878–2894. PMID: 28193696. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017>.

7. Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57(1):118–124. PMID: 31758401. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01761-z>

8. Licastro F, Hrelia S, Porcellini E, Malaguti M, Di Stefano C, Angeloni C, et al. Peripheral Inflammatory Markers and Antioxidant Response

- during the Post-Acute and Chronic Phase after Severe Traumatic Brain Injury. *Front Neurol.* 2016; 7:189. PMID: 27853449. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00189>
9. McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, Shultz SR. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):90. PMID: 27117191. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0555-1>
 10. Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Николаев Л.Л., Шпичко А.И., Братищев 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>
 11. 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>
 12. 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>
 13. 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>
 14. 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; 60:102116. PMID: 28065636. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>. Epub 2017 Jan 6.
 15. Höllig A, Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021; 34(5):603–606. PMID: 34224430. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001033>
 16. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85(12):2020–2029. PMID: 15605342. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.035>
 17. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–207. PMID: 3809245. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
 18. Стряпко Н.В., Сазонтова Т.Г., Потиевская В.И., Хайруллина А.А., Вдовина И.Б., Куликов А.Н. и др. Адаптационный эффект многократного применения ксенона. *Общая реаниматология.* 2014;10(2):50–6. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-50-56>
 19. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):601–609. PMID: 31470983. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.010>
 20. Höllig A, Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(5):603–606. PMID: 34224430. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001033>
 21. Lavaur J, Lemaire M, Pype J, Le Nogue D, Hirsch EC, Michel PP. Neuroprotective and neurorestorative potential of xenon. *Cell Death Dis.* 2016;7(4):e2182. PMID: 27054337. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.86>
 22. Fahlenkamp AV, Rossaint R, Coburn M. Neuroprotektion durch Edelgase: Neue Entwicklungen und Erkenntnisse [Neuroprotection by noble gases: New developments and insights]. *Anaesthesist.* 2015;64(11):855–858. (In Ger). PMID: 26329914. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0079-6>
 23. Azzopardi D, Robertson NJ, Kapetanakis A, Griffiths J, Rennie JM, Mathieson SR, et al. Anticonvulsant effect of xenon on neonatal asphyxial seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(5):F437–F439. PMID: 23572341. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303786>
 24. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):145–153. PMID: 26708675. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00347-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00347-6). Epub 2015 Dec 19
 25. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014;133(5):809–818. PMID: 24777219. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0787>
 26. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Медикаментозная нейтропротекция у доношенных новорожденных с тяжелой церебральной ишемией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016;13(3):51–62. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-3-51-62>
 12. 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>
 13. 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>
 14. 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;60:102116. PMID: 28065636. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.01.001>. Epub 2017 Jan 6.
 15. Höllig A, Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(5):603–606. PMID: 34224430. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001033>
 16. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(12):2020–2029. PMID: 15605342. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.035>
 17. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67(2):206–207. PMID: 3809245. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
 18. Stryapko NV, Sazonova TG, Potievskaya VI, Khairullina AA, Vdovina IB, Kulikov AN, et al. Adaptation Effect of Repeated Xenon Application. *General Reanimatology.* 2014;10(2):50–56. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-2-50-56>
 19. Koziakova M, Harris K, Edge CJ, Franks NP, White IL, Dickinson R. Noble gas neuroprotection: xenon and argon protect against hypoxic-ischaemic injury in rat hippocampus in vitro via distinct mechanisms. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):601–609. PMID: 31470983. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.010>
 20. Höllig A, Coburn M. Noble gases and neuroprotection: summary of current evidence. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(5):603–606. PMID: 34224430. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001033>
 21. Lavaur J, Lemaire M, Pype J, Le Nogue D, Hirsch EC, Michel PP. Neuroprotective and neurorestorative potential of xenon. *Cell Death Dis.* 2016;7(4):e2182. PMID: 27054337. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.86>
 22. Fahlenkamp AV, Rossaint R, Coburn M. Neuroprotection by noble gases: New developments and insights. *Anaesthesist.* 2015;64(11):855–858. (In Ger). PMID: 26329914. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0079-6>
 23. Azzopardi D, Robertson NJ, Kapetanakis A, Griffiths J, Rennie JM, Mathieson SR, et al. Anticonvulsant effect of xenon on neonatal

- asphyxial seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(5): F437–F439. PMID: 23572341. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303786>.
24. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):145–153. PMID: 26708675. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00347-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00347-6). Epub 2015 Dec 19
25. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, et al. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics.* 2014;133(5):809–818. PMID: 24777219. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0787>.
26. Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Drug Neuroprotection in Full-Term Newborns With Severe Cerebral Ischemia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2016;13(3):51–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-3-51-62>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпичко Андрей Иванович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории органопroteкции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР; <https://orcid.org/0000-0002-4652-3259>, shpichko.a@yandex.ru;
20%: выполнение клинической части исследования

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; <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>, artem_kuzovlev@mail.ru;
15%: анализ полученных данных

Черпаков Ростислав Александрович

научный сотрудник лаборатории органопroteкции 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»; <https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>, zealot333@mail.ru;
15%: редактирование первичного материала

Шпичко Надежда Павловна

научный сотрудник лаборатории двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи НИИ реабилитологии ФНКЦ РР; <https://orcid.org/0000-0003-3289-6107>, shpichkonp@rambler.ru;
15%: выполнение клинической части исследования

Гребенчиков Олег Александрович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопroteкции при критических состояниях ФНКЦ РР, ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;
10%: концепция статьи, редактирование первичного материала, 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

Шабанов Аслан Курбанович

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, заместитель 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

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, sklif@zdrav.mos.ru;
5%: подготовка текста к печати

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

A New Strategy for the Treatment of Patients With Prolonged Impairment of Consciousness Using Xenon. Prospective Pilot Study

A.I. Shpichko^{1,2} ✉, A.N. Kuzovlev¹, R.A. Cherpakov^{1,3}, N.P. Shpichko^{1,2}, O.A. Grebenchikov¹, A.K. Yevseyev⁴, A.K. Shabanov^{1,4}, S.S. Petrikov⁴

Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation 25, bld. 2, Petrovka St., Moscow, 107031, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia

6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russian Federation

⁴ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Andrey I. Shpichko, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation. Email: spichko.a@yandex.ru

ABSTRACT In addition to high mortality, craniocerebral injuries have another danger, a long rehabilitation period and a high percentage of disability with the development of cognitive impairment. This is primarily associated with the processes of neuroinflammation, which development, according to recent data, leads to a long-term impairment of consciousness. The anti-inflammatory effects of xenon inhalation anesthetic, which have been repeatedly shown in previous studies, have the potential to beneficially affect the level of consciousness in these patients by targeting key links of neuroinflammation.

AIM OF STUDY To evaluate the effect of oxygen-xenon mixture inhalation on the level of consciousness recovery and the severity of spastic activity in patients after traumatic brain injury.

MATERIAL AND METHODS A prospective randomized clinical trial of the effect of inhaled xenon sedation on the level of consciousness and spastic activity in patients with post-coma long-term impairment of consciousness was conducted. Patients were randomized into two equal groups. In group I (comparisons, n=15) (in addition to the standard treatment after a traumatic brain injury), each patient included in the study underwent 7 sessions of inhalation of an air-oxygen mixture with an oxygen content of at least 30 vol% for 30 minutes. In group II (study, n=15) (in addition to standard treatment), each patient included in the study inhaled an oxygen-xenon gas mixture (xenon content 30 vol%) for 7 days 1 time per day. Before and after the course of treatment (on the 7th day), patients were assessed using the CRS-R scale and the modified Ashworth scale.

RESULTS The final evaluation included 12 patients from the comparison group and 12 patients from the study group. Three patients were excluded from each group as a result of critical incidents not related to the type of the therapy. In the comparison group on the 7th day, the level of consciousness was score 9 [7; 11] and did not differ statistically significantly from the baseline ($p>0.05$), which was score 8 [6; 10]. Spastic activity also did not change statistically significantly. In group II, the initial level of consciousness was 9 [7; 10], and on the 7th day – score 15 [12; 17], which was statistically significantly higher both in relation to the level of consciousness by the 1st day ($p=0.021$) within the group, and in relation to it on the 7th day in group I ($p=0.038$). When comparing spastic activity on the 1st and 7th days, we did not obtain a statistically significant difference in any of the groups.

CONCLUSION Our method of xenon inhalation made it possible to have a beneficial effect on the level of consciousness of patients after traumatic brain injury, but this did not affect the final level of spastic activity in any way.

Key words: xenon, traumatic brain injury, impaired consciousness, neuroinflammation, neuroprotection, rehabilitation

For citation Shpichko AI, Kuzovlev AN, Cherpakov RA, Shpichko NP, Grebenchikov OA, Yevseyev AK, et al. A New Strategy for the Treatment of Patients With Prolonged Impairment of Consciousness Using Xenon. Prospective Pilot Study. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(4):592–599. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-4-592-599> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare no conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Andrey I. Shpichko	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0002-4652-3259 , shpichko.a@yandex.ru; 20%, completion of the clinical part of the study
Artyom N. Kuzovlev	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director – Head of the V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation; https://orcid.org/0000-0002-5930-0118 , artem_kuzovlev@mail.ru; 15%, data analysis
Rostislav A. Cherpakov	Researcher, Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Junior Researcher of the General Resuscitation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0514-2177 , zealot333@mail.ru; 15%, editing original material
Nadezhda P. Shpichko	Researcher at the Laboratory of Motor Rehabilitation, Swallowing and Speech Rehabilitation, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0003-3289-6107 , shpichkonp@rambler.ru; 15%, completion of the clinical part of the study
Oleg A. Grebenchikov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Organ Protection in Critical Conditions of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Leading Researcher of the Department of Intensive Care, M.F. Vladimirov Moscow Regional Research and Clinical Institute https://orcid.org/0000-0001-9045-6017 , oleg.grebenchikov@yandex.ru; 10%, concept of the article, editing of primary material, final approval of the text
Anatoly K. Yevseyev	Doctor of Chemistry, Leading Researcher of the Department of General Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0832-3272 , anatolevseev@gmail.com; 10%, data analysis
Aslan K. Shabanov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of the Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation; 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 the text for printing
Sergey S. Petrikov	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , sklif@zdrav.mos.ru; 5%, preparing the text for printing

Received on 26.10.2022

Review completed on 28.10.2022

Accepted on 28.10.2022

Поступила в редакцию 26.10.2022

Рецензирование завершено 28.10.2022

Принята к печати 28.10.2022