

Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор)

И. А. Лисиченко*, В. Г. Гусаров

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Для цитирования: И. А. Лисиченко, В. Г. Гусаров. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 45–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-45-58> [На русск. и англ.]

Резюме

Оказание помощи пациентам пожилого и старческого возраста представляет серьезную проблему в связи с выраженной коморбидностью; особенно это касается оперативных вмешательств в условиях общей анестезии.

Цель обзора. Выявление оптимального способа проведения анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы на основе имеющихся клинических и экспериментальных исследований.

Поиск источников осуществили в базах данных PubMed, Medline, e-library. Из первично проанализированных более 300 публикаций в обзор включили 113 источников литературы (с 1951 по 2021 годы), из них 80 — опубликованных в течение последних пяти лет (2016–2021 гг.) Критериями включения являлись высокая информативность и актуальные данные, за исключением источников, приведенных в качестве исторической справки. В обзор включили как рандомизированные многоцентровые исследования, так и отдельные сообщения. Критериями исключения служили малая информативность, устаревшие и повторяющиеся данные.

Рассмотрели особенности функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста, различные варианты анестезиологического пособия, особенности применения нейроксиальных методов и периферических регионарных блокад, общей анестезии на основе ксенона. Оценили преимущества и недостатки каждого метода, осветили вопросы мониторинга глубины анестезии и проблем интранаркозного пробуждения при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста

Заключение. Выбор метода анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста требует учета риска декомпенсации сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений. Ни один из известных методов анестезии не является идеальным с точки зрения безопасности. Применение ксенона в качестве основного анестетика представляется перспективным с точки зрения наличия кардиопротективных и нейропротективных свойств. Однако относительная дороговизна ограничивает его применение, в связи с чем поиск оптимальной (сниженной в сравнении с рекомендуемой) концентрации на вдохе, возможно, позволит расширить область его применения у пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время, применение более низких концентраций ксенона сопряжено с проблемой интранаркозного пробуждения и необходимостью комбинации с наркотическими анальгетиками или препаратами, вызывающими амнестический эффект, что не является оптимальным. Кроме того, эффект ретроградной амнезии ксенона, позволяющий защитить пациента от интраоперационного стресса при непреднамеренном интранаркозном пробуждении, не изучен, а рутинные методы мониторинга глубины анестезии при использовании ксенона часто дают искаженные результаты измерений, не соответствующие клинике анестезии.

В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся изучения свойств ксенона в отношении эффекта ретроградной амнезии, и поиск оптимальных методов оценки глубины анестезии при его использовании, позволяющих безопасно снизить концентрацию этого анестетика на вдохе.

Ключевые слова: ксенон; ЭЭГ; мониторинг глубины анестезии; интранаркозное пробуждение; эндопротезирование коленного сустава; безопасность анестезии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of Anesthesia for Orthopedic Surgery in Elderly and Senile Patients (Review)

Ivan A. Lisichenko*, Vitaly G. Gusarov

N. I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, 70 Nizhnyaya Pervomayskaya Str., 105203 Moscow, Russia

Адрес для корреспонденции:

Иван Александрович Лисиченко
E-mail: Lisichenko2007@yandex.ru

Correspondence to:

Ivan A. Lisichenko
E-mail: Lisichenko2007@yandex.ru

Summary

Management of elderly and senile patients is a major challenge due to significant comorbidity, especially in surgery under general anesthesia.

The aim of the review was to identify the optimal method of anesthesia for knee arthroplasty in elderly patients based on the available clinical and experimental studies.

We searched PubMed, Medline, and Elibrary.ru databases for relevant sources. Out of more than 300 publications initially analyzed, 113 literature sources (dating from 1951 to 2021) were included in the review, of which 80 were published within the last five years (2016–2021). The inclusion criteria were high informative value and relevance, except for sources cited as historical references. Both randomized multicenter studies and individual case reports were included in the review. Exclusion criteria were low informative value, outdated and repetitive data.

We reviewed the physiology of elderly and senile patients, various variants of anesthesia, the use of neuroaxial anesthesia and peripheral regional blocks, xenon-based general anesthesia, assessed the advantages and drawbacks of each method, and discussed the monitoring of the depth of anesthesia and the issues of intraoperative awareness during knee arthroplasty in elderly and senile patients.

Conclusion. The choice of anesthesia for knee arthroplasty in elderly and senile patients should be based on the risks of decompensation of cardiovascular comorbidities and cognitive impairment. No known anesthetic method is ideal in terms of safety. The use of xenon as the main anesthetic seems promising due to its cardio- and neuroprotective properties. However, its use is limited due to relatively high cost. Therefore, the search for optimal (lower than recommended) inhalation concentrations may lead to expanding use of xenon in elderly and senile patients. At the same time, the use of lower concentrations of the drug is associated with the intraoperative awakening and the need for its combination with narcotic analgesics or amnestic agents, which may not be optimal. In addition, the protective effect of xenon retrograde amnesia against the stress of unintended intraoperative awakening has not been studied, and routine methods of monitoring the depth of hypnosis when using xenon often yield skewed measurement results inconsistent with the clinical manifestations of anesthesia.

Therefore, there is a need for further studies concerning the retrograde amnesic effect of xenon and search for optimal methods of assessing the depth of hypnosis when using this gas to safely reduce its inhalation concentration.

Keywords: *xenon; EEG; monitoring the depth of hypnosis; intraoperative awakening; knee arthroplasty; anesthesia safety*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com.

Введение

Выраженность тенденции старения населения на планете неуклонно нарастает. По данным организации объединенных наций (ООН), к 2050 г. в мире будет более 1 миллиарда людей в возрасте старше 60 лет [1]. В нашей стране средняя продолжительность жизни населения в 2019 г. составляла 67,8 лет у мужчин и 72,9 лет у женщин [2]. Другой тенденцией является увеличение числа пациентов с дегенеративно-деструктивными заболеваниями крупных суставов нижних конечностей, среди которых остеоартроз коленных суставов занимает лидирующие позиции в перечне заболеваний, ограничивающих двигательную активность и инвалидирующих больных [3–5]. По современным оценкам, 18% женщин и около 10% мужчин старшей возрастной группы имеют гонартроз, в том числе тяжелой степени. Наиболее эффективным способом лечения данной патологии остается оперативное. Операции эндопротезирования коленного сустава относятся к вмешательствам высокой степени травматичности и рефлексогенности, которые часто сопровождаются выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде [6]. Оказание медицинской помощи таким пациентам представляют серьезную проблему в связи с выраженной комор-

бидностью, особенно это касается оперативных вмешательств в условиях общей анестезии [7, 8], поэтому подбор метода анестезии представляет собой важную задачу, целью которой является выбор максимально безопасной методики, при которой риск декомпенсации сопутствующих заболеваний сводится к минимуму. До сих пор ведутся исследования по поиску оптимальных вариантов анестезиологического обеспечения операций эндопротезирования коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы, но проблема в настоящее время в полной мере не решена [6, 9, 10].

Цель обзора — выявление оптимального способа проведения анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов старшей возрастной группы на основе клинических и экспериментальных исследований.

Поиск источников осуществили в базах данных PubMed, Medline, e-library. Из первично проанализированных более 300 публикаций, в обзор включили 113 источников литературы (с 1951 по 2021 гг.), из них 80 работ, опубликованных в течение последних пяти лет (2016–2021 гг.) Критериями включения являлись высокая информативность и актуальные данные, за исключением источников, приведенных в качестве

исторической справки. В обзор включили как рандомизированные многоцентровые исследования, так и отдельные сообщения. Критериями исключения служили малая информативность, устаревшие и повторяющиеся данные.

Особенности функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста

При планировании анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста нужно помнить о функциональном состоянии пожилых, а также учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, применяемых в периоперационном периоде.

Более 30% пациентов старшей возрастной группы имеют от трех до пяти заболеваний различных органов и систем организма. Возрастное снижение функций организма является закономерным процессом при старении и составляет примерно 1% в год после 40 лет. Происходит постепенное изменение реактивности организма, что, в свою очередь, ограничивает адекватный ответ на стрессорные факторы, к которым относятся хирургическое вмешательство, анестезия, а также подготовка к ним в предоперационном периоде [11]. К возрастным изменениям сердца можно отнести нарушение диастолической функции и гипертрофию миокарда левого желудочка, уменьшение количества кардиомиоцитов, очаговую дистрофию мышечных волокон, увеличение содержания соединительной ткани, снижение активности синусового узла, уменьшение скорости проведения импульса по межпредсердной перегородке, что может приводить к снижению фракции выброса и аритмиям.

Увеличивается чувствительность к катехоламинам, ацетилхолину, что также может провоцировать аритмии. У пожилых уменьшается чувствительность барорецепторов, изменяется восприимчивость к ангиотензину II, что обуславливает невозможность своевременного ответа на интраоперационное изменение артериального давления и гиповолемию. Возрастает жесткость стенок кровеносных сосудов, это связано с возрастным разрушением коллагена и эластина. Важным моментом можно считать снижение толерантности к нагрузке: в покое фракция выброса может быть сохранена, но при нагрузке сердце теряет возможность полноценно отвечать увеличением частоты и сократимости в зависимости от конечно-диастолического объема (волемии), тем самым увеличивается риск развития ишемического повреждения органов и тканей [8, 11]. Снижение

легочной функции происходит в основном из-за уменьшения легочного комплайенса, количества эластических элементов в легких, как следствие повышается риск коллапса мелких бронхов на выдохе, что приводит к увеличению мертвого пространства, снижению диффузионной способности, ухудшению газообмена [8, 11].

Изменения в почках у пациентов старшей возрастной группы сводятся к уменьшению их массы до 35%, потери способности к концентрации и дилуции мочи, вследствие атрофии преимущественно коркового слоя, и уменьшения количества функционирующих клубочков. Снижается способность к регуляции обмена ионов натрия, что проявляется увеличением их реабсорбции и накоплением жидкости в межклеточном пространстве. Нарушение функции почек также может быть связано с нефротоксическим эффектом длительно принимаемых лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов АПФ [12]. Наблюдается замедление биотрансформации лекарственных средств вследствие возрастной атрофии печени и уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности ферментов и замедления метаболизма — кровоток в печени сокращается на 10% в течение каждых 10 лет жизни после 50 лет. Нарушается активность цитохрома P-450, ферментов немикросомного окисления I фазы и II фазы печеночного метаболизма; в итоге клиренс печеночной экскреции снижается до 40% [12].

Нарушение функционирования церебральных сосудов, снижение концентрации таких нейромедиаторов как дофамин, ацетилхолин, норадреналин и серотонин вносит весомый вклад в частоту развития делирия и когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. У пожилых отмечается уменьшение площади эпидурального пространства, снижение количества спинномозговой жидкости. В периферических нервах уменьшается расстояние между шванновскими клетками, вследствие чего пожилые люди более чувствительны к нейроактивным методикам и блокадам. Уменьшение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и увеличение тонуса симпатического отдела приводит к ограничению компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений и артериального давления при повышении преднагрузки.

Часто встречающаяся анемия у пожилых, вероятно, связана с резистентностью к эритропоэтину и «старением» стволовых клеток. Снижение иммунореактивности организма обуславливает его неспособность эффективно противостоять инфекциям, препятствует бы-

струму заживлению ран [12]. У пациентов старшей возрастной группы увеличивается масса жировой ткани до 40%, воды до 15%, уменьшается масса мышечной ткани, даже при поддержании постоянной массы тела. Снижение объема и функции мышц, сниженная подвижность увеличивают распространенность тромбоемболических осложнений [11].

Нужно отметить значительные изменения фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста. Старение организма сопровождается снижением содержания альбумина в плазме крови в среднем на 10–25% вследствие уменьшения потребления белков с пищей и снижения белково-синтетической функции печени. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению связанной фракции препаратов и увеличению концентрации свободной фракции, что влияет на распределение лекарственных средств и увеличивает их фармакологическую эффективность, повышая риск передозировки, появления токсических реакций [13]. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) ингаляционных анестетиков снижается каждое десятилетие после 40 лет в среднем на 6%. Для внутривенных гипнотиков (пропофол) необходимо уменьшение индукционной дозы на 20%. Основным осложнением при применении опиоидов у пожилых является остановка дыхания за счет сниженного клиренса лекарственного средства при хроническом почечной недостаточности. С возрастом повышается чувствительность к фентанилу, что объясняется сенситизацией рецепторов мозга. Фентанил у пациентов старшей возрастной группы проявляет вдвое большую активность. Фармакодинамика миорелаксантов существенно не изменяется с возрастом. Фармакокинетика может изменяться в сторону увеличения продолжительности их действия за счет снижения печеночного метаболизма и выделительной функции почек. Применение местных анестетиков у пожилых пациентов не увеличивает риск нежелательных явлений, однако необходимо учитывать системную токсичность при выборе этих препаратов [8].

Виды и способы анестезиологического обеспечения операций тотального эндопротезирования коленного сустава

При анестезиологическом обеспечении во время проведения тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) применяют как общую анестезию, так и регионарные методы. Последние по праву являются методом выбо-

ра [14, 15], их применение приводит к меньшему по выраженности интра- и послеоперационному стрессу, обеспечивая надежную блокаду ноцицептивной афферентации. «Стандартная» общая анестезия часто не обеспечивает адекватной защиты центральной нервной системы от периоперационного стресса в связи со сложностью подбора адекватной дозы опиоидных анальгетиков в интраоперационном периоде [15]. В этой связи анестезиологи могут использовать сочетанную анестезию, что особенно актуально у пациентов старшей возрастной группы, дополняя ее различными компонентами регионарных методов анестезии с целью обеспечения достаточного уровня обезболевания и минимизации осложнений.

Общая анестезия

В настоящее время для анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств наиболее часто используют галогенсодержащие анестетики второго и третьего поколений (изофлуран, севофлуран, десфлуран). Все они имеют идентичный механизм действия, который сводится к усилению ингибирующего эффекта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) путем взаимодействия с ГАМК-рецепторами центральной нервной системы [16, 17].

Плюсами общей анестезии на основе галогенсодержащих анестетиков являются доступность и широкая линейка наркозных аппаратов для работы с данными анестетиками, отсутствие необходимости в дополнительном углубленном обучении врачей методике работы при переходе на следующее поколение анестетиков, невысокая стоимость анестезии. Также можно выделить отчетливый бронходилатирующий эффект, достаточные миорелаксирующие свойства, эффект анестетического preconditionирования миокарда, свойственный этой группе анестетиков [18–20].

В то же время, данные анестетики могут вызвать побочные эффекты и осложнения у пациентов старшей возрастной группы. Так, ингаляционный анестетик второго поколения изофлуран может оказывать раздражающее действие на слизистые оболочки бронхов, повышать секрецию бронхиальных желез, увеличивая скопление слизи в дыхательных путях, что в дальнейшем может приводить к обтурации и ателектазированию легкого [16]. Галогенсодержащие анестетики в высокой концентрации (более 1 МАК) снижают периферическое сосудистое сопротивление, сократимость левого и правого желудочков сердца, диастолическую функцию левого желудочка и ослабляют рефлекторный контроль артериального давления, реализуемый барорецепторами [21]. Это может

негативно сказываться на пациентах с ограниченными функциональными резервами сердечно-сосудистой системы. Также галогенсодержащие анестетики могут выступать триггерами развития злокачественной гипертермии [22–24].

Применение наркотических анальгетиков у пациентов старшей возрастной группы в периоперационном периоде в качестве компонента общей анестезии увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений с возможными делириозными проявлениями [25, 26]. Это впоследствии требует проведения дополнительной седации, ограничивает возможность ранней активизации и, безусловно, может приводить к повышению риска срывов компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, декомпенсации сопутствующих заболеваний, развитию разного рода осложнений, в том числе инфекционных, и как следствие — удлинению сроков госпитализации.

В настоящее время наиболее часто используемой, эффективной и надежной методикой обеспечения проходимости дыхательных путей является интубация трахеи. Но этот метод не лишен недостатков, что обусловлено его инвазивностью и возможным травмирующим действием (прямая ларингоскопия, интубация трахеи, перераздувание манжетки с риском повреждения трахеи, возможность травматизации пищевода и бронхов), гипердинамической реакцией системы кровообращения, появлению отека слизистой гортани, ларингоспазма, необходимостью применения миорелаксантов и наркотических анальгетиков [27].

В последние десятилетия в мире широкое распространение получило применение ларингеальных масок (надгортанных воздухопроводов) как альтернативы для интубации трахеи. Впервые описанная британским анестезиологом Арчибальдом Брейном в 1983 г., ларингеальная маска быстро достигла популярности во всем мире [28]. Уже в 1992 г. в Великобритании 59% всех общих анестезий было проведено с помощью этого надгортанного воздуховода [29]. Методика ее установки является неинвазивной и исключает негативные моменты, связанные с интубацией трахеи [30, 31]. Применение ларингеальной маски практически не оказывает негативного эффекта на фарингеальные и ларингеальные структуры, тем самым снижая риск их травматизации.

Установка маски в гортаноглотке вызывает минимальные рефлексогенные изменения и гемодинамические сдвиги со стороны сердечно-сосудистой системы, более комфортно переносятся пациентами после окончания оперативного вмешательства [32]. У данной методики также существуют свои ограничения. В частно-

сти, длительность расположения в ротоглотке ларингеальной маски не должна превышать 4 часов, имеются относительные противопоказания к ее применению у пациентов с массой тела, превышающей 100 кг, абсолютные — при укладке пациента на живот. Встречаются такие осложнения, как травма слизистой оболочки ротовой полости, гематома в месте установки маски, в редких случаях — вывих черпаловидных хрящей, паралич язычных и возвратных гортанных нервов. Установка ларингеальной маски также нежелательна больным, которые находятся в недостаточно глубокой седации [28].

Нейроаксиальные блокады

Одним из методов анестезиологического пособия, который широко применяется на сегодняшний день при операциях эндопротезирования коленного сустава, является спинальная анестезия. Основные риски при спинальной анестезии сводятся к выраженной артериальной гипотензии, брадикардии при развитии высокой симпатической блокады [33, 34] и, как следствие, возможной декомпенсации сердечно-сосудистой системы. Обычно период обезболивания при использовании этого метода длится не более 11–13 часов и реализуется, в том числе, за счет использования адъювантов (клонидин, морфин). Применение вспомогательных препаратов может приводить к таким побочным эффектам как угнетение дыхания, тошнота, рвота, усиливать выраженность седации, вызывать задержку мочи, кожный зуд, снижать артериальное давление [35]. Несмотря на все положительные эффекты, рентабельность и экономическую рациональность, роль этого метода для послеоперационного обезболивания сомнительна из-за возможных негативных эффектов адъювантов [15].

Достаточно эффективным методом анестезиологического обеспечения при операциях эндопротезирования коленного сустава можно считать эпидуральную анальгезию. Этот метод также, как и применение опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде, обеспечивает достаточный уровень обезболивания, не уступает в эффективности блокадам периферических нервов [35]. Имеются данные, что у пациентов старшей возрастной группы применение регионарного обезболивания снижает риск развития делирия [36]. К наиболее серьезным недостаткам нейроаксиальных блокад можно отнести инфекционные осложнения в месте пункции анестетика, постпункционные головные боли [37]. В современной анестезиологии эпидуральная анальгезия должна быть использована по строгим показаниям с обязательной оценкой соотношения риск/польза [38].

Блокада периферических нервов

Эффективным методом с высоким профилем безопасности является блокада периферических нервов. Она эффективно купирует острую послеоперационную боль, по данным ряда исследований, предупреждает ее хронизацию [39], а также снижает применение опиоидных анальгетиков, и, как следствие, повышает уровень удовлетворенности пациента качеством лечения [40]. Есть мнение о том, что блокада периферических нервов нижних конечностей может способствовать появлению моторной нейропатии четырехглавой мышцы бедра [41], что может приводить к удлинению сроков восстановления моторной функции и тем самым повышать риск падения пациентов [42]. Turbitt L. и соавт. в своей работе описывают факторы, повышающие риск падения больных в стационаре. К ним относятся мужской пол, водно-электролитные нарушения, ожирение, делирий, пожилой возраст и анемия. В этой работе не было выявлено значимой связи между частотой падений и методом проводимой анестезии. При общей анестезии риск падения составил 1,6%, при применении блокад периферических нервов 1,3% [43].

Также указывается на возможность развития системной токсичности местных анестетиков при различных регионарных блокадах [35]. Все современные местные анестетики эффективно применяются для инфильтрационной анестезии, но все же предпочтительными являются анестетики, период действия которых наибольший, а токсичность наименьшая. Левобупивакаин и ропивакаин имеют клинический профиль, схожий с бупивакаином, но различия между ними состоят в выраженности анальгетического эффекта: бупивакаин > левобупивакаин > ропивакаин [14]. При этом более низкая токсичность предполагает использование левобупивакаина и ропивакаина в ситуациях, когда риск, связанный с непреднамеренным внутрисосудистым введением или передозировкой, достаточно высокий: например, при блокаде периферических нервных стволов. Обладающий низкой токсичностью ропивакаин можно считать анестетиком выбора для выполнения регионарных блокад нижних конечностей, учитывая его достаточный анальгетический эффект и продолжительность действия.

Регионарные блокады можно отнести к методам с высоким профилем безопасности, вызывающим минимальные отклонения стабильности гемодинамики у пациентов пожилого и старческого возраста, что, безусловно, важно для больных с низкими функциональными резервами, несмотря на побочные эффекты, частота развития которых невелика.

Ультразвуковая навигация при блокаде периферических нервов

Опыт многолетнего применения методов дополнительной ультразвуковой (УЗ) визуализации при выполнении блокад периферических нервов убедительно доказал их целесообразность. По мнению экспертов, нет значимого преимущества ультразвуковой навигации перед нейростимуляцией [38]. Бесспорно, к важным позитивным свойствам ультразвуковой навигации относят визуализацию кончика иглы и окружающих тканей, а также возможность визуальной оценки распространения анестетика, что с опытом приводит к уменьшению времени выполнения манипуляции [44], снижению объема вводимого анестетика, и как следствие — к уменьшению риска системной токсичности. Есть мнение о снижении риска послеоперационных нейропатий при применении ультразвука, что связано с возможностью визуализации нерва и тем самым предотвращением периневрального введения анестетика, чего невозможно полностью избежать при использовании нейростимуляции из-за особенностей моторного ответа нерва [45]. Главными ограничениями для использования ультразвуковой навигации является стоимость УЗ-аппаратов и необходимость дополнительного обучения врачей.

Таким образом, различные методы анестезии не могут быть признаны идеальными и имеют свои очевидные плюсы и минусы. Особенно сложен выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов старшей возрастной группы с коморбидным фоном. При эндопротезировании коленного сустава у данной группы пациентов анестезия должна оказывать достаточный обезболивающий эффект при минимальном применении опиоидных анальгетиков, обладать кардиопротективными и нейропротективными свойствами при отсутствии значимого влияния на гемодинамику. Эти защитные эффекты позволяют избежать декомпенсации функций жизненно важных систем организма в послеоперационном периоде. Данным требованиям может соответствовать сочетание проводниковой блокады периферических нервов нижней конечности и общей анестезии на основе ксенона с применением ларингеальной маски, хотя применение моноанестезии ксеноном имеет известные ограничения, возможность нивелирования которых в мировой литературе пока изучена недостаточно.

Ксенон

Ксенон (Xe) называют «благородным» газом, потому что он присутствует в атмосфере в очень малом количестве, всего 0,0000087%. Первенство открытия ксенона принадлежит английским

ученым W. Ramsay и M. Travers в 1898 г. Они подвергли медленному испарению жидкий воздух и спектроскопическим методом исследовали его наиболее труднолетучие фракции. Этот газ нашел свое применение при создании лазеров, в наполнении ламп накаливания, также его используют для пассивации металлов, рентгеновских трубок, в космической индустрии. Очень интересна история его применения в медицине с целью седации и анестезии [46, 47]. Около 70 лет используется ксенон в анестезиологии [48]. За этот период времени удалось накопить большой объем клинических данных, которые достоверно демонстрируют его безопасность и эффективность [49], отсутствие тератогенных и токсических свойств [50]. Различные исследователи продемонстрировали многочисленные положительные эффекты ксенона при сравнении с ингаляционными анестетиками других классов. Ксенон имеет самый низкий коэффициент растворимости кровь/газ (0,14), вследствие этого формируется более быстрое его начало и окончание действия [51]. У ксенона отсутствует угнетающее действие на показатели сердечно-сосудистой системы, и тем самым обеспечивается стабильность гемодинамики [52]. Он обладает нейропротективными и органопротективными свойствами, что имеет большое значение у пациентов старшей возрастной группы с коморбидной патологией [53, 54], ему присущи достаточные анальгетические свойства [55].

Кроме того, ксенон — это газ, который характеризуется высоким классом экологической безопасности и отсутствием озон-разрушающих свойств. Расширение применения ксеноновой анестезии в клинической практике сдерживает его высокая стоимость и необходимость использования специального наркозно-дыхательного оборудования, работающего по закрытому контуру, а также потребность в дополнительном обучении персонала работе с ксеноном. Рециклинг, совершенствование технологии производства и применения ксенона, отказ от ингаляций без закрытого контура могли бы привести к уменьшению стоимости анестезии и фармакоэкономически оправдать его расходы на лечение [56].

Механизм анестетического действия ксенона

Механизм действия и «мишени» ксенона остаются пока недостаточно известными. В работах исследователей можно встретить мнение о том, что основным механизмом анестетического действия ксенона является ингибирование N-метил-D-аспаратат рецепторов (NMDA-рецепторов). Franks N. и соавт. показали, что под влиянием ксенона в концентрации до 80% активность NMDA-рецепторов снижается на

60% [57]. У ксенона есть отличия от других препаратов с подобным действием — антагонистов NMDA-рецепторов. Описывается подавление ксеноном 5HT₃-рецепторов (механизм послеоперационной тошноты и рвоты, центральной и периферической ноцицепции) [58].

Анестезиологические особенности применения ксенона

Минимальная альвеолярная концентрация ксенона может составлять от 63 до 71% [59]. По этой причине его использование в виде моноанестезии представляет обоснованный риск из-за небезопасного снижения фракции кислорода на вдохе ниже 30% для достижения концентрации уровня в 1 МАК, что может быть особенно опасно у пациентов, имеющих ограниченные функциональные резервы. МАК пробуждения ксенона составляет 33% (0,46 от 1 МАК), что меньше, чем у закиси азота (0,61 МАК), но больше, чем у галогенсодержащих анестетиков второго и третьего поколений севофлурана и изофлурана (0,35 МАК). Длительная ингаляция ксеноновой смесью не влияла на итоговое увеличение времени пробуждения [60]. Убедительно продемонстрировано более быстрое восстановление сознания у пациентов, которым проводилась анестезия ксеноном по сравнению с анестезией пропофолом (3 мин 11 сек против 25 мин 23 сек), и более быстрый период пробуждения и восстановления у пациентов старше 60 лет (260 сек против 590 сек) [61]. У пациентов пожилого и старческого возраста пробуждение после анестезии ксеноном, в сравнении с анестезией десфлураном, происходило также быстрее, с полным возвратом когнитивных функций в течение получаса после окончания анестезии [62].

В. В. Лихванцев описывает мощностные характеристики ксенона следующим образом: «В одних случаях, например, для выполнения резекции желудка, бывает достаточно его (Xe) применения как единственного анестетика, в других не хватает для «банальной» герниопластики» [63]. В клинике при анестезии ксеноновой смесью у пациентов отмечается увеличение частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) в сравнении с анестезией, проводимой пропофолом [58]. Частота послеоперационной тошноты и рвоты составила 66,2% в группе анестезии ксеноном и 26,8% в группе пропофола [64]. Фармакоэкономическая нагрузка при применении анестезии ксеноном варьирует в пределах 60 долларов за 1 литр ксенона в США, в европейских странах — от 30 долларов [65]. Возможные перспективы снижения стоимости пока видятся неоднозначными. По собственным данным, средний расход ксенона в экономичном автоматическом режиме аппарата Таема (Фран-

ция) составляет примерно 20 литров при анестезии продолжительностью около 3 часов. Дополнительная сложность заключается в том, что не все современные наркозные аппараты способны работать по закрытому контуру, как этого требуют условия для экономичного расхода ксенона и возможностей его дальнейшего рециклинга.

Влияние анестезии ксеноном на систему кровообращения

По многочисленным данным литературы и полученным клиническим данным, анестезиологическое пособие на основе ингаляционного анестетика ксенона значительно отличается стабильностью показателей гемодинамики и отсутствием негативного влияния на сердечно-сосудистую систему в периоперационном периоде [66–70]. Многократно фиксированное и наблюдаемое в клинической практике снижение частоты сердечных сокращений при анестезии ксеноном объясняется воздействием на симпатовагальный баланс [71]. В мета-анализе 2018 г., в который включено 13 исследований, сравнивается анестезия на основе ксенона с тотальной внутривенной анестезией пропофолом. Показано, что анестезия ксеноном обеспечивает более высокие показатели среднего артериального давления (срАД) в интраоперационном периоде (ксенон $87,5 \pm 14,06$ мм рт. ст.; пропофол $80,3 \pm 14,53$ мм рт. ст.; $p < 0,01$), более низкую частоту сердечных сокращений (ксенон $56,75 \pm 10,78$ мин⁻¹, пропофол $65,87 \pm 12,37$ мин⁻¹; $p < 0,01$) [59]. Более выраженное уменьшение частоты сердечных сокращений при анестезии ксеноном в сравнении с пропофолом было описано и в работе Höcker J. и соавт.: периодичность применения кардиотонических и вазопрессорных препаратов в обеих группах не отличалась [72]. Авторы, которые в своих исследованиях основываются на стабильности уровня эпинефрина и кортизола в плазме, описывают, что гемодинамическая стабильность во время анестезии ксеноном является результатом симпатической стимуляции в ответ на хирургический стресс [73]. В работе А. В. Белова и соавт. отмечено, что показатели гемодинамики имели большую стабильность на протяжении всего периода оперативного лечения в группе ксенона по сравнению с группой закиси азота при выполнении эндоскопических операций в гинекологии [74]. В работах, выполненных на животных, можно встретить данные о кардиопротективных свойствах прекодиционирования ксеноном при окклюзии передней межжелудочковой артерии у свиней в течение 60 мин [75]. В других экспериментальных работах описано, что гемодинамические изменения при ингаля-

ции 50% ксеноновой смеси в сравнении с 50% закисью азота и 95% кислорода значительно не отличались, коронарное перфузионное давление составило (O_2 95% — 44 ± 1 мм рт. ст.; Xe — $50\% 40 \pm 1$ мм рт. ст.; N_2O — 38 ± 2 мм рт. ст.), давление в левом желудочке (O_2 95% — 102 ± 3 мм рт. ст.; Xe 50% — 66 ± 3 мм рт. ст.; N_2O 50% — 73 ± 4 мм рт. ст.). Снижение этих показателей при использовании анестетиков было обусловлено в основном за счет общего уменьшения доставки кислорода (DO_2) при снижении его фракции в дыхательной смеси (O_2 95% — 130 ± 4 мл/мин; O_2 45% — 66 ± 2 мл/мин) [76]. В эксперименте 60 самцов крыс подвергали 60-минутной окклюзии коронарной артерии и затем 120-минутной реперфузии; было показано, что через 4 недели в группе ксенона отмечается меньшее снижение сердечного выброса ($62 \pm 9\%$), чем в группе изофлюрана ($49 \pm 7\%$) [77]. В экспериментальных работах на свиньях имеются данные о снижении сердечного выброса при ингаляции 70% ксеноном в среднем на 30% и повышении эластичности легочной артерии на 60%, что в итоге приводило к снижению фракции выброса правого желудочка на 25% [78]. В другой работе показано, что ксенон при 25-минутной окклюзии коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией в концентрации 20%, в сочетании с гипотермией до 34°C, уменьшал размер инфаркта миокарда у крыс [79]. В экспериментах на кроликах с дисфункцией левого желудочка (после лигирования коронарной артерии) при ингаляции 50% концентрацией ксенона не было отмечено снижения работы миокарда и значимых изменений на электрокардиограмме [80].

Нейропротективные свойства ксенона

Нейропротективные свойства ксенона убедительно показаны Schapira A. N. V. [81]. Повреждающие эффекты в отношении головного мозга при геморрагическом или ишемическом инсульте, черепно-мозговой травме, остановке сердечной деятельности имеют схожий патогенез. Механизмы, которые вызывают повреждение нейронов, многофакторны, но эксайтотоксичность является основным из них. Активность NMDA-рецептора имеет значение для многих неврологических функций, которым важна синаптическая податливость, контроль настроения, формирование памяти, мотиваций, уровень прогрессии мозговой активности и нейронной выживаемости [82–85]. В то же время, избыточная активация NMDA-рецепторов в стрессовых условиях может приводить к нейрональной гибели, этот процесс и описывается как эксайтотоксичность [83, 86]. Она возникает в условиях, когда нейроны испытывают воз-

действие высоких доз глутамата, что приводит к увеличению поступления в них кальция через кальциевые каналы и мобилизует избыточно высокий приток внеклеточного кальция [87, 88]. Эксайтотоксичность — фактор, который определяет патогенез многих нейродегенеративных расстройств, как острых (травмы головного мозга, инсульты), так и хронических (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). После появления данных о механизме действия ксенона (ингибитор NMDA-рецепторов) опубликованы работы о защитных эффектах ксенона, оказывающих свое влияние на экспериментальные нейрональные культуры клеток при помощи действия глутамата или кислородно-глюкозной депривации [89, 90].

Описана реализация эффекта нейропротекции ксеноном через двупоровые калиевые каналы (TREK-1), через которые обеспечивается ионный ток, уменьшающий возбудимость нейронов, обеспечивая их защиту от повреждающего действия (подобный механизм отмечен для эффекта preconditionирования севофлураном [58]).

По настоящее время продолжают дискуссии о значении АТФ-чувствительных калиевых каналов плазмалеммы в механизме нейропротективных свойств ксенона. В исследованиях *in vitro* отмечено, что в культуре нейронов ксенон проявлял защитные эффекты за счет активации АТФ-чувствительных калиевых каналов в плазмалемме [91].

При экспериментальной черепно-мозговой травме отмечено, что длительная ингаляция ксенона (не менее 3 часов) улучшала вестибуломоторную функцию и память в позднем периоде травмы. Показано, что нейропротекторные эффекты ксенона связаны со снижением воспаления в областях мозга, которые играют важную роль в реализации ассоциативной памяти. Отмечено, что ксенон проявляет нейропротективные свойства до 20 месяцев после травмы [92].

Установлено, что при нарушении мозгового кровообращения ингаляция ксеноном после транзиторной атаки у крыс приводила к редукции доли инфаркта и снижению неврологического дефицита в течение 7 суток после ишемии [53].

В исследовании R. Laitio и соавт. показано, что ингаляция 40% ксенона в сочетании с гипотермией в течение суток после внебольничной остановки кровообращения приводит к уменьшению повреждения головного мозга пациентов в сравнении с группой, в которой использовалась только гипотермия. В дальнейшем это было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии. Полугодовая летальность

составила 27% в группе ксенона с гипотермией и 35% в группе гипотермии, значимой разницы между группами получено не было ($p=0,053$) за счет недостаточной количественной выборки (110 пациентов). Схожие результаты были отмечены и в экспериментальных работах [93, 94].

Проблема интранаркозного пробуждения и оценки глубины анестезии ксеноном

Несмотря на указанные выше преимущества ксенона с точки зрения анестезиологического обеспечения пациентов высокого риска, существует и ряд трудно решаемых задач при его использовании в анестезиологии. В частности, это касается объективной инструментальной оценки глубины анестезии, которая напрямую связана с проблемой интранаркозного пробуждения. Американское общество анестезиологов (ASA) признало важность изучения эпизодов интранаркозного пробуждения и в марте 2007 года открыло реестр для сбора подробной и актуальной информации с целью расширения знаний об интраоперационном пробуждении и факторах риска.

Непреднамеренное интранаркозное пробуждение может происходить у пациентов по различным причинам. После таких эпизодов у больных в послеоперационном периоде могут развиваться психологические нарушения разной степени тяжести [95]. Нарушения сна отмечали 19% пациентов, ночные кошмары 21%, страх перед будущими наркозами выявлен у 20% пациентов, а стойкая тревога — у 17%. Отсроченные психологические симптомы, которые могут приводить к посттравматическому стрессовому расстройству, впервые описаны Meyer и Blacher в 1961 г. По данным Samuelsson и соавт., такая симптоматика развивается у 33% пациентов, перенесших эпизод интранаркозного пробуждения [96]. Нужно отметить, что количество эпизодов интранаркозного пробуждения по мере совершенствования анестезиологических технологий снизилось с 1,2 и 0,8% в 1960-х и 1970-х гг. до нынешнего показателя в 0,1–0,2% [97, 98].

Для профилактики интранаркозного пробуждения, в том числе при операциях, во время которых используют ингаляционные анестетики в концентрации ниже 0,7 МАК, следует рассмотреть возможность применения в предоперационном периоде небольших доз мидазолама, субанестетических доз кетамина, либо превентивное введение антидотов миорелаксантов при отключении гипнотика в конце операции или сочетания общей анестезии ингаляционными анестетиками с регионарной анестезией [99].

Применение мониторинга глубины анестезии призвано снизить частоту эпизодов интранаркозного пробуждения, а также является полезным с точки зрения профилактики избыточной седации, которая может приводить к увеличению риска развития декомпенсации когнитивных функций, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [100, 101]. В анестезиологии по настоящее время продолжают поиски способов эффективной оценки глубины анестезии ксеноном, но вопрос остается до конца не изученным.

Наиболее распространенным методом объективной инструментальной оценки глубины анестезии является мониторинг биспектрального индекса (BIS). Есть данные работ, где описана относительно невысокая информативность BIS во время анестезии ксеноном [102]. В публикациях описано, что BIS-алгоритм основан на архиве электроэнцефалограмм (ЭЭГ) валидированных на препаратах, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами (пропофол), но этот метод совершенно неоптимален в отношении анестетиков с NMDA-антагонистическими свойствами (кетамин, ксенон) [103, 59]. Данные литературы о соответствии уровня показателей BIS и клинической картины разноречивы [104]. Höcker J. и соавт. сделали выводы о возможной сопоставимости показателей BIS мониторинга во время анестезии ксеноновой смесью и анестезии пропофолом у пациентов старшей возрастной группы, но в это же время эти авторы не полностью уверены в своих заключениях [105].

В начале 2000-х годов появился цифровой метод спектральной оценки ЭЭГ — на основе энтропии [106]. В своих работах по оценке уровня изменений BIS и энтропии во время анестезии пропофолом и ксеноном Höcker J. и соавт. показали, что уровень энтропии был значительно ниже аналогичного уровня BIS-индекса в группе анестезии ксеноном, в то же время в группе анестезии пропофолом данные были сравнимы [72]. Laitio R. и соавт. показали, что данные уровня BIS-мониторинга и энтропии оказались сравнимыми с клинической картиной во время основного этапа оперативного лечения в период глубокой анестезии, но не соответствовали клинической картине на этапе индукции и при окончании анестезии, во время пробуждения при использовании ксенона. Указывается, что использовать технологии BIS и энтропии при анестезии ксеноном можно только как дополнительный метод, обязательно обращая внимание на данные клинической картины [107].

Метод, основанный на измерении слуховых вызванных потенциалов (СВП), может использоваться при оценке глубины угнетения сознания и на этапе пробуждения [108]. Эта методика

мониторинга использует механизм измерения ослабления вызванных слуховых потенциалов в процессе оперативного лечения под воздействием препаратов, применяемых в ходе анестезии. Увеличение латентности и уменьшение пиков СВП соответствует увеличению концентрации анестетика и прямо коррелирует с уровнем глубины седации пациента. В одно из рандомизированных исследований, было включено 60 пациентов, которым проводили анестезию ксеноном, севофлураном и изофлураном в сочетании с эпидуральной анестезией, Goto T. и соавт. продемонстрировали, что СВП достоверно соотносились с клинической картиной пробуждения и восстановления после анестезии [109]. Методика СВП используется в клинической практике не часто, сведений о несоответствии ее результатов клинической картине при применении ксенона обнаружить не удалось.

ЭЭГ-мониторинг предоставляет более полную и объективную информацию о глубине анестезии по сравнению с обработанными индексами ЭЭГ (BIS, СВП, энтропия) даже после введения миорелаксантов, гипнотиков или наркотических анальгетиков [110]. Когда пациент бодрствует, необработанная ЭЭГ обычно имеет преобладающую бета-активность (от 20 до 30 Гц), у бодрствующего пациента с закрытыми глазами регистрируют последовательные волны альфа-ритма (8–14 Гц), при переходе от начальной стадии сна к глубокой отмечается прирост медленноволновых тета- (4–8 Гц) и дельта-ритмов (0,5–3 Гц) [111]. Необработанная форма волны ЭЭГ во время общей анестезии варьирует в зависимости от классов и комбинаций вводимых анестетиков и представляется более ценной при наличии обученных специалистов в операционной. Есть данные, которые убедительно показывают возможность оценивать глубину седации по изменениям ЭЭГ во время анестезии по валидированной шкале Куллера, в которой стадии глубины седации разделены на 16 уровней в зависимости от преобладания разновидности ритма ЭЭГ на момент снятия сигнала [112]. В клинической практике это сложно реализовать по причине необходимости расшифровки ЭЭГ сигналов, получаемых во время проведения оперативного вмешательства в операционной.

В свою очередь, характер изменений ЭЭГ при анестезии ксеноном описан в отдельных работах, что может быть использовано для оценки глубины анестезии. Электроэнцефалограмма меняется идентично во время анестезии ксеноновой смесью и закисью азота — происходит снижение активности альфа-ритма и увеличение выраженности тета- и дельта-волн по мере повышения концентрации газа в смеси [107]. Потиевской В. И. и соавт. оценивали

изменение ЭЭГ при ингаляции ксенон-кислородной смеси; они также отметили, что при нарастании концентрации ксенон-кислородной смеси на вдохе клинически отмечается увеличение глубины седации (до –2 баллов по шкале RASS), определяется замещение быстроволнового альфа-ритма медленноволновыми тета и дельта-волнами с последующим постепенным восстановлением до исходных их соотношений при уменьшении концентрации ксенона во вдыхаемой смеси [113].

Данных литературы об изменениях ЭЭГ, соответствующих стадиям наркоза ксеноном, сопоставимых с валидированной шкалой Куглера, случаях интранаркозного пробуждения, связанного с анестезией ксеноном, а также эффекте ретроградной амнезии при использовании ксенона, не обнаружили. Данный вопрос требует дополнительных исследований.

Заключение

Выбор метода анестезиологического пособия при эндопротезировании коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста требует учета рисков декомпенсации сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений. Ни один из известных методов анестезии не является идеальным с точки зрения безопасности. Применение ксенона в качестве основ-

ного анестетика представляется перспективным с точки зрения наличия у него кардиопротективных и нейропротективных свойств. Однако относительная дороговизна ограничивает применение ксенона, в связи с чем поиск оптимальной (сниженной в сравнении с рекомендуемой) концентрации на вдохе, возможно, позволит расширить область его применения у пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время, применение более низких концентраций сопряжено с проблемой интранаркозного пробуждения и необходимостью комбинации с наркотическими анальгетиками или препаратами, вызывающими амнестический эффект. Кроме того, эффект ретроградной амнезии ксенона, позволяющий защитить пациента от интраоперационного стресса при непреднамеренном интранаркозном пробуждении не изучен, а рутинные методы мониторинга глубины анестезии при использовании ксенона часто дают искаженные результаты измерений, не соответствующие клинике анестезии. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, касающихся изучения свойств ксенона в отношении эффекта ретроградной амнезии и поиск оптимальных методов оценки глубины анестезии при его использовании, позволяющих безопасно снизить концентрацию на вдохе.

Литература

1. Петросян А.Н., Шевчук Е.И., Кириллов П.Л., Мозгунов Н.А. Географические особенности старения населения России. *Демографическое обозрение*. 2019; 6 (2): 55–83. DOI: 10.17323/demreviw.v6i2.9872.
2. Социальное положение и уровень жизни населения России. 2019: 69. *Стат. сб. Росстат*. М. 2019: 352. ISBN 978-5-89476-478-8. DOI: 10.1016/j.jphys.2017.04.004. PMID: 28633882.
3. Nazari G. Knee osteoarthritis. *J Physiotherapy*. 2017; 63 (3): 188. DOI: 10.1016/j.jphys.2017.04.004. PMID: 28633882.
4. Lespasio M.J., Pizzuti N.S., Husni E.M., Muschler G.F., Guarino A., Monti M.A. Knee Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2017; 21: 16–183. DOI: 10.7812/TPP/16-183. PMID: 29035179.
5. Driban J.B., Harkey M.S., Barbe M.E., Ward R.J., MacKay J.W., Davis J.E., Lu B., Price L.L., Eaton C.B., Lo G.H., McAlindon T.E. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21 (1): 332. DOI: 10.1186/s12891-020-03367-2. PMID: 32471412.
6. Parratte S., Ollivier M., Argenson J-N. Primary total knee arthroplasty for acute fracture around the knee. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018; 104 (1S): S71-S80. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.05.029. PMID: 29199087.
7. Kotekar N., Shenkar A., Nagaraaj R. Postoperative cognitive dysfunction — current preventive strategies. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 2267–2273. DOI: 10.2147/CIA.S133896. PMID: 30519008.
8. Куклин В.Н. Возрастные изменения физиологии систем кровообращения и дыхания и особенности анестезиологического обеспечения пациентам старше 60 лет. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 4: 47–57. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-47-57.
9. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Мещеряков В.А., Кайков В.С. Остеоартроз коленного сустава у пожилых — всегда ли оправдано эндопротезирование? *Вестник РГМУ* 2019; 2: 77–82. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.020.
10. Najfeld M., Hube R., Kujat A-K., Mayr H.O., Thiele K. Is changing the postoperative pain management in total knee arthroplasty from femoral nerve block to local infiltration analgesia successful? Retrospective trial with the first and last 100 patients. *J Orthop Surg Res*. 2020; 15 (1): 480. DOI: 10.1186/s13018-020-01981-3. PMID: 33076950.
11. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Эбзеева Е.Ю. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021; 9 (1): 15–24. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-1-15-24.
12. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии. *Клиническая геронтология*. 2018; 7–8: 32–39. DOI: 10.26347/1607-2499201807-08032-039.
13. Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Хадарцева К.А. Некоторые аспекты лекарственной терапии в пожилом возрасте. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 2. Публикация 1–13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/1-13.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16401.
14. Марочков А.В., Печерский В.Г., Литницкий А.Л., Абелевич А.И., Артюхова А.А. Спинальная анестезия и содержание кортизола у пациентов при операциях на нижних конечностях. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2018; 12 (2): 91–97. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-2-91-97.
15. Политов М.Е., Панов Н.В., Овечкин А.М., Соколовский С.В. Влияние метода анестезии и аналгезии на формирование хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 1: 25–32. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-25-32.
16. Макарова М.Н. Применение ингаляционной анестезии в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020; 04: 13–28. DOI: 10/29926/2618723X-2020-04-02.
17. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н., Каданцева К.К., Бачинский А.Л., Берикашвили Л.Б., Лихванцев В.В. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24 (2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45.
18. Saliu I., Saliu M. Postoperative cognitive dysfunction. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021; 65: 41–47. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-65-1-41-47.
19. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Фармакологическое прекодиционирование. *Интегративная физиология*. 2020; 1 (1): 32–39. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39.
20. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Улиткина О.Н., Бершадский Ф.Ф., Строительева Е.М. Ингаляционная седация у кардиохирургических больных в отделении интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (5): 46–53. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-46-53.
21. Козлов И.А., Кричевский Л.А., Дзыбинская Е.В., Харламова И.Е. Влияние севофурана на центральную и внутрисердечную

- гемодинамик. *Альманах анестезиологии и реаниматологии* 2007; 7: 33–34.
22. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res.* 2019; 34 (2): 75–85. DOI: 10.7555/JBR.33.20180089. PMID: 32305961.
 23. Johannsen S, Schuster F [Malignant hyperthermia — update on pathophysiology, diagnostics and treatment]. *Anesthesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* (in Germ.). 2019; 54 (9): 527–537. DOI: 10.1055/a-0725-7541. PMID: 31525786.
 24. Киреев С.С., Бериашвили О.С. Злокачественная гипертермия. *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал.* 2018; 2. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16012.
 25. Davani A.B., Snyder S.H., Oh E.S., Mears S.C., Crews D.C., Wang N-Y, Sieber F.E. Kidney function modifies the effect of intraoperative opioid dosage on postoperative delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69 (1): 191–196. DOI: 10.1111/jgs.16870. PMID: 33043446.
 26. Bohringer C., Astorga C., Liu H. The benefits of opioid free anesthesia and the precautions necessary when employing it. *Transl Perioper Pain Med.* 2020; 7 (1): 152–157. PMID: 31712783.
 27. Арсентьев Л.В., Андреев А.А., Тетмуев А.Т., Халиков А.Д., Говорушкина В.П., Богомолов Б.Н., Климов А.Г., Щеголев А.В. Оценка эффективности применения и частоты осложнений при использовании надгортанных воздухопроводов второго поколения при лапароскопических вмешательствах в положении Тренделенбурга. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9 (4): 586–592. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-4-586-592.
 28. Dembinski R., Scholtyschik D. [The laryngeal mask — step by step]. (in Germ) *Dtsch Med Wochenschr.* 2019; 144 (10): 690–694. DOI: 10.1055/a-0665-6508. PMID: 31083739.
 29. Benumof J. Laryngeal mask airway. Indications and contraindications. *Anesthesiology.* 1992; 77 (5): 843–846. DOI: 10.1097/0000542-199211000-00001. PMID: 1443734.
 30. Gong Y., Xu X., Wang J., Che L., Wang W., Yi J. Laryngeal mask airway reduces incidence of post-operative sore throat after thyroid surgery compared with endotracheal tube: a single-blinded randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020; 20 (1): 16. DOI: 10.1186/s12871-020-0932-2. PMID: 31937238.
 31. Song Z., Tan J., Fang J., Bian Q., Gu L. Comparison of laryngeal mask airway and endotracheal intubation in gynecological cancer operation. *Oncol Lett.* 2019; 17 (2): 2344–2350. DOI: 10.3892/ol.2018.9813. PMID: 30675300.
 32. Воротынцева С.И. Использование надгортанных воздухопроводов для слепой интубации трахеи у пациентов с ожирением в сознании. *Медицина неотложных состояний.* 2018; 4 (91): 81–85. DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137862.
 33. Wong C.A. Spinal anesthesia-induced hypotension: is it more than just a pesky nuisance? *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (5): 621–623. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.105. PMID: 33131652.
 34. Овечкин А.М., Политов М.Е., Морозов Д.В. Неврологические осложнения регионарной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2018; 12 (1): 6–14. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-6-14.
 35. Курганский А.В., Храпов К.Н. Подходы к послеоперационному обезболиванию при операциях тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018; 15 (4): 76–85. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-76-85.
 36. Соколов С.В., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2018; 12 (1): 41–46. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46.
 37. Григорьев С.В., Перцов В.И. Способ минимизации типичных осложнений при спинальной анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2019; 3: 61–64. DOI: 10.22141/2224-0586.3.98.2019.165479.
 38. Тарасов Д.А., Лычагин А.В., Ружин Я.А., Кожневиков В.А., Яворовский А.Г., Строков А.В. Послеоперационное обезбоживание при тотальном эндопротезировании коленного сустава: сравнительный анализ эффективности современных методик. *Травматология и ортопедия России.* 2019; 25 (2): 31–41. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-31-41.
 39. Ходьков Е.К., Болобошко К.Б., Ходькова Ю.В. Комплексный подход к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава. Обзор литературы. *Вестник ВГМУ.* 2019; 18 (2): 16–27. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.2.16.
 40. Овечкин А.М., Соколовский С.В., Политов М.Е. Безопиоидная анестезия и аналгезия — дань моде или веление времени? *Новости хирургии* 2019; 27 (6): 700–715. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.700.
 41. Hohmann E. Editorial Commentary: Femoral nerve block: don't kill the motor branch *Arthroscopy.* 2020; 36 (7): 1981–1982. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.05.020. PMID: 32454082.
 42. Nielsen N.D. Peripheral nerve blocks for analgesia after elective total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020; 64 (6): 829–830. DOI: 10.1111/aas.13567. PMID: 32078152.
 43. Turbitt L.R., McHardy P.G., Casanova M., Shapiro J., Li L., Choi S. Analysis of inpatient falls after total knee arthroplasty in patients with continuous femoral nerve block. *Anesth Analg.* 2018; 127 (1): 224–227. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002703. PMID: 29239954.
 44. Liu H, Brown M., Sun L., Patel S.P., Li J, Corbett E.M., Urman R.D., Fox C.J., Kaye A.D. Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019; 33 (4): 487–497. DOI: 10.1016/j.bjpa.2019.07.007. PMID: 31791565.
 45. Bouness J., Taylor A. Ultrasound-guided regional anaesthesia: visualising the nerve and needle. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1235: 19–34. DOI: 10.1007/978-3-030-37639-0_2. PMID: 32488634.
 46. Jin Z., Piazza O., Ma D., Scarpati G., De Robertis E. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (1): 83–89. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12909-9. PMID: 30019577.
 47. Bertini P. Xenon: towards a tailored anesthetic approach? *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85 (1): 13–14. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.13303-7. PMID: 30394076.
 48. Cullen S.C., Gross E.G. The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science.* 1951; 113 (2942): 580–582. DOI: 10.1126/science.113.2942.580. PMID: 14834873.
 49. Сабинина Т.С., Багаев В.Г., Алексеев И.Ф. Перспективы применения лечебных свойств ксенона в педиатрии. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (5): 390–395. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1961.
 50. Lane G.A., Nahrwold M.L., Tait A.R., Taylor-Busch M., Cohen P.J., Beaudoin A.R. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science.* 1980; 210 (4472): 899–901. DOI: 10.1126/science.7434002. PMID: 7434002.
 51. Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41 (9): 1157–1161. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04858.x. PMID: 9366936.
 52. Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шабанов А.К., Шпичко Н.П., Каданцева К.К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9 (2): 264–272. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272.
 53. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Петриков С.С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2020; 9 (1): 85–95. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95.
 54. Розенко Д.А., Шихлярова А.И., Попова Н.Н., Вереникина Е.В., Меньшичина А.П., Арджа А.Ю., Шульга А.В. Оценка эффективности купирования послеоперационной боли и нормализация адаптационного статуса у пациенток с онкопатологией репродуктивной системы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2020; 2 (1): 14–25. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-2.
 55. Лазарев В. В., Халиуллин Д. М. Анестезия и ксенон в детской стоматологии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019; 16 (4): 31–37. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-31-37.
 56. Потиевская В.И., Шветский Ф.М. Процедура седации ксеноном при диагностической эзофагогастродуоденоскопии. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2017; 4: 42–46. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-4-42-46.
 57. De Sousa S.L., Dickinson R., Lieb W.R., Franks N.P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology.* 2000; 92 (4): 1055–1066. DOI: 10.1097/0000542-200004000-00024. PMID: 10754626.
 58. Roehl A., Rossaint R., Coburn M. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000.
 59. Xia Y, Fang H, Xu J, Jia C, Tao G, Yu B. Clinical efficacy of xenon versus propofol: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (20): e10758. DOI: 10.1097/MD.00000000000010758. PMID: 29768360.
 60. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M., Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80 (2): 255–256. DOI: 10.1093/bja/80.2.255. PMID: 9602599.
 61. Rassmussen L.S., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 154–159. DOI: 10.1093/bja/ael141. PMID: 16782975.
 62. Coburn M., Baumert J-H, Roertgen D., Thiel V., Fries M., Hein M., Kunitz O., Fimm B., Rossaint R. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98 (6): 756–762. DOI: 10.1093/bja/aem103. PMID: 17485435.
 63. Likhvantsev V.V., Basov V.E., Bol'shedvorov R.V., Sungurov V.A. [Inhalation anesthesia: view of the problem] (in Russ.). *Anesteziol. Reanimatol.* 2010; (3): 57–59. PMID: 20734848.
 64. Coburn M., Kunitz O., Apfel C.C., Hein M., Fries M., Rossaint R. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100 (6): 787–791. DOI: 10.1093/bja/aen077. PMID: 18397921.
 65. Rawat S., Dingley J. Closed-circuit xenon delivery using a standard anaesthesia workstation. *Anesth Analg.* 2010; 110 (1): 101–109. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181be0e17. PMID: 19861365.
 66. Schäfer P., Fahlenkamp A., Rossaint R., Coburn M., Kowark A. Better haemodynamic stability under xenon anaesthesia than under

- isoflurane anaesthesia during partial nephrectomy — a secondary analysis of a randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19 (1): 125. DOI: 10.1186/s12871-019-0799-2. PMID: 31288740.
67. Saraste A, Ballo H, Arola O, Laitio R, Airaksinen J, Hynninen M., Bäcklund M., Ylikoski E., Wennervirta J., Pietilä M., Roine R.O., Harjola V-P, Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Scheinin H., Maze M., Vahlberg T, Laitio T. Effect of inhaled xenon on cardiac function in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest — a substudy of the xenon in combination with hypothermia after cardiac arrest trial. *Crit Care Explor.* 2021; 3 (8): e0502. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000502. PMID: 34345828.
 68. Devroe S., Lemiere J., Van Hese L., Gewillig M., Boshoff D., Poesen K., Van de Velde M., Rex S. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: a randomized controlled pilot trial. *Paediatr Anaesth.* 2018; 28 (8): 726–738. DOI: 10.1111/pan.13444. PMID: 30004615.
 69. Сахнов С. Н., Масникова В. В., Дереза С. В., Головатая М. В., Романов А. В. Периоперационное ведение пациентов пожилого возраста в офтальмохирургии. *Таврический медико-биологический вестник.* 2019; 22 (3): 93–100.
 70. Al Taimi L., Devroe S., Dewinter G., Van de Velde M., Poortmans G., Meyns B., Meuris B., Coburn M., Rex S. Xenon as an adjuvant to propofol anesthesia in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a pragmatic randomized controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 2017; 125 (4): 1118–1128. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002179. PMID: 28598913.
 71. Baumert J-H., Hein M., Hecker K.E., Satlow S., Schnoor J., Rossaint R. Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk. *Br J Anaesth.* 2007; 98 (6): 722–727. DOI: 10.1093/bja/aem083. PMID: 17468494.
 72. Höcker J., Raitshew B., Meybohm P., Broch O., Stapelfeldt C., Grue-newald M., Cavus E., Steinfath M., Bein B. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010; 65 (6): 595–600. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06344.x. PMID: 20412149.
 73. Boomsma F, Rupprecht J., Man In't Veld A.J., de Jong F.H., Dzijic M., Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia.* 1990; 45 (4): 273–278. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14731.x. PMID: 2337209.
 74. Belov A.V., Sokolgorokii S.V., Shifman E.M. [A comparative analysis of haemodynamics and oxygen transport during xenon and nitrous oxide anaesthesia in endoscopic surgery in gynaecology]. *Anesteziol. Reanimatol.* (in Russ.). 2010; (6): 25–29. PMID: 21400793.
 75. Baumert J.H., Roehl A.B., Funcke S., Hein M. Xenon protects left ventricular diastolic function during acute ischemia, less than ischemic preconditioning. *Med Gas Res.* 2016; 6 (3): 130–137. DOI: 10.4103/2045-9912.191358. PMID: 27867480.
 76. Nakayama H., Takahashi H., Okubo N., Miyabe M., Toyooka H. Xenon and nitrous oxide do not depress cardiac function in an isolated rat heart model. *Can. J Anaesth.* 2002; 49 (4): 375–379. DOI: 10.1007/BF03017325. PMID: 11927476.
 77. Roehl A.B., Funcke S., Becker M.M., Goetzenich A., Bleilevens C., Rossaint R., Steendijk P., Hein M. Xenon and isoflurane reduce left ventricular remodeling after myocardial infarction in the rat. *Anesth-esiology.* 2013; 118 (6): 1385–1394. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828744c0. PMID: 23364599.
 78. Hein M., Baumert J.H., Roehl A.B., Pasch L., Schnoor J., Coburn M., Rossaint R. Xenon alters right ventricular function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (8): 1056–1063. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01696.x. PMID: 18840104.
 79. Schwiebert C., Huhn R., Heinen A., Weber N.C., Hollmann M.W., Schlack W., Preckel B. Postconditioning by xenon and hypothermia in the rat heart in vivo. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (8): 734–739. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335fc. PMID: 20051868.
 80. Preckel B., Schlack W., Heibel T., Rutten H. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function. *Br J Anaesth.* 2002; 88 (2): 264–269. DOI: 10.1093/bja/88.2.264. PMID: 11878658.
 81. Schapira Anthony H.V. Neuroprotection in Parkinson's Disease. Chapter 18. In: *Anthony H.V. Schapira, Anthony E.T. Lang, Stanley Fahh* (eds.). *Movement Disorders 4. Blue Books of Neurology. Vol. 34.* Elsevier Inc; 2010: 301–320. <https://www.sciencedirect.com/books/series/bluebooks-of-neurology/vol/34/suppl/C>.
 82. Raja S.N., Sivanesan E., Guan Y. Central sensitization, N-methyl-D-aspartate receptors, and human experimental pain models: bridging the gap between target discovery and drug development. *Anesthesiology.* 2019; 131 (2): 233–235. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002808. PMID: 31233408.
 83. Huang H., Liu S., Kornberg T.B. Glutamate signaling at cytoneme synapses. *Science.* 2019; 363 (6430): 948–955. DOI: 10.1126/science.aat5053. PMID: 30819957.
 84. Kaneko Y., Tuazon J.P., Ji X., Borlongan C.V. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide elicits neuroprotection against acute ischemic neuronal cell death associated with NMDA receptors. *Cell Physiol. Biochem.* 2018; 51 (4): 1982–1995. DOI: 10.1159/000495722. PMID: 30513524.
 85. Liu Y., Li A.Q., Ma W., Gao Y.B., Deng L.Q., Zhang C., Meng J.H. Limb remote ischemic preconditioning reduces repeated ketamine exposure induced adverse effects in the developing brain of rats. *J. Mol. Neurosci.* 2019; 68 (1): 58–65. DOI: 10.1007/s12031-019-01282-3. PMID: 30847723.
 86. Yang Q., Huang Q., Hu Z., Tang X. Potential neuroprotective treatment of stroke: targeting excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation. *Front Neurosci.* 2019; 13: 1036. DOI: 10.3389/fnins.2019.01036. PMID: 31611768.
 87. Kim U.J., Lee B.H., Lee K.H. Neuroprotective effects of a protein tyrosine phosphatase inhibitor against hippocampal excitotoxic injury. *Brain Res.* 2019; 1719: 133–139. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.05.027. PMID: 31128098.
 88. Andreassen S.R., Lundbye C.J., Christensen T.B., Thielsen K.D., Schmitt-John T., Holm M.M. Excitatory-inhibitory imbalance in the brain of the bobler mouse model of amyotrophic lateral sclerosis substantiated by riluzole and diazepam. *Neurosci Lett.* 2017; 658: 85–90. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.033. PMID: 28823891.
 89. Franks N.P., Dickinson R., de Sousa S.L., Hall A.C., Lieb W.R. How does xenon produce anaesthesia? *Nature.* 1998; 396 (6709): 324. DOI: 10.1038/24525. PMID: 9845069.
 90. Wilhelm S., Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology.* 2002; 96 (6): 1485–1491. DOI: 10.1097/00005542-200206000-00031. PMID: 12170064.
 91. Bantel C., Maze M., Trapp S. Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology.* 2009; 110 (5): 986–995. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad67. PMID: 19352153.
 92. Campos-Piries R., Himet T., Valeo F., Ong B.E., Radyushkin K., Aldhoun J., Saville J., Edge C.J., Franks N.P., Thal S.C., Dickinson R.C. Xenon improves long-term cognitive function, reduces neuronal loss and chronic neuroinflammation, and improves survival after traumatic brain injury in mice. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 60–73. DOI: 10.1016/j.bja.2019.02.032. PMID: 31122738.
 93. Laitio R., Hynninen M., Arola O., Virtanen S., Parkkola R., Saunavaara J., Roine R.O., Grönlund J., Ylikoski E., Wennervirta J., Bäcklund M., Silvasti P., Nukarinen E., Tiainen M., Saraste A., Pietilä M., Airaksinen J., Valanne L., Martola J., Silvennoinen H., Scheinin H., Harjola V-P, Niiranen J., Korpi K., Varpula M., Inkinen O., Olkkola K.T., Maze M., Vahlberg T, Laitio T. 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. DOI: 10.1001/jama.2016.1933. PMID: 26978207.
 94. Campos-Pires R., Koziakova M., Yonis A., Pau A., Macdonald W., Harris K., Edge C.J., Franks N.P., Mahoney P.E., Dickinson R. Xenon protects against blast-induced traumatic brain injury in an in vitro model. *J Neurotrauma.* 2018; 35 (8): 1037–1044. DOI: 10.1089/neu.2017.5360. PMID: 29285980.
 95. Tamire T., Demelash H., Yetneberk T., Kibret S. Magnitude and associated factors of awareness with recall under general anesthesia in Amhara regional state referral hospitals, 2018. *Anesthesiol Res Pract.* 2019; 7043279. DOI: 10.1155/2019/7043279. PMID: 31360165.
 96. Samuelsson P, Brudin L., Sandin R.H. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology.* 2007; 106 (1): 26–32. DOI: 10.1097/00005542-200701000-00009. PMID: 17197842.
 97. Sebel P.S., Bowdle T.A., Ghoneim M.M., Rampil I.J., Padilla R.E., Gan T.J., Domino K.B. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (3): 833–839. DOI: 10.1213/01.ANE.0000130261.90896.6C. PMID: 15333419.
 98. Ghoneim M.M. Incidence and risk factors for awareness during anesthesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21 (3): 327–343. DOI: 10.1016/j.bpa.2007.05.002. PMID: 17900012.
 99. Tasbihgou S.R., Vogels M.E., Absalom A.R. Accidental awareness during general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia.* 2018; 73 (1): 112–122. DOI: 10.1111/anae.14124. PMID: 29210043.
 100. Lewis S.R., Pritchard M.W., Fawcett L.J., Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 26; 9 (9): CD003843. DOI: 10.1002/14651858.CD003843.pub4. PMID: 31557307.
 101. Janssen T.L., Alberts A.R., Hooft L., Mattace-Raso E., Mosk C.A., van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 1095–1117. DOI: 10.2147/CIA.S201323. PMID: 31354253.
 102. Goto T., Nakata Y., Saito H., Ishiguro Y., Niimi Y., Suwa K., Morita S. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2000; 85 (3): 359–363. DOI: 10.1093/bja/85.3.359. PMID: 11103174.
 103. Schüler S.S., Petersen C.L., West N.C., Ansermino J.M., Merchant R.N., Gorges M. The effect of ketamine on depth of hypnosis indices during total intravenous anesthesia — a comparative study using a novel electroencephalography case replay system. *J Clin Monit Comput.* 2021; 35 (5): 1027–1036. DOI: 10.1007/s10877-020-00565-0. PMID: 32712762.
 104. Rylova A.V., Sazonova O.V., Lubnin A.Iu., Masherov E.L. Changes in brain bioelectrical activity during xenon anesthesia in neurosurgical

- patients. *Anesteziol. Reanimatol.* (in Russ.). 2010; (2): 31–33. PMID: 20524327.
105. Höcker J., Stapelfeldt C., Leindecker J., Meybohm P., Hanss R., Scholz J., Bein B. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology*. 2009; 110 (5): 1068–1076. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad92. PMID: 19352169.
106. Viertio-Oja H., Maja V., Sarkela M., Talja P., Tenkanen N., Tolvanen-Laakso H., Paloheimo M., Vakkuri A., Yli-Hankala A., Meriläinen P. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48 (2): 154–161. DOI: 10.1111/j.0001-5172.2004.00322.x. PMID: 14995936.
107. Laitio R.M., Kaskinoro K., Sarkela M.O.K., Kaisti K.K., Salmi E., Maksimow A., Långsjö J.W., Aantaa R., Kangas K., Jääskeläinen S., Scheinin H. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 63–70. DOI: 10.1097/01.anes.0000296106.52472.a6. PMID: 18156883.
108. Довбыш Н.Ю., Бичурин Р.А., Грицан А.И. Интраоперационная оценка адекватности анальгезии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020; (6): 97–100. DOI: 10.20333/2500136-2020-6-97-100.
109. Goto T., Nakata Y., Saito H., Ishiguro Y., Niimi Y., Morita S. The mid-latency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology*. 2001; 94 (5): 782–789. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00015. PMID: 11388528.
110. Obert D.P., Schweizer C., Zinn S., Kratzer S., Hight D., Sleight J., Schneider G., Garcia P.S., Kreuzer M. The influence of age on EEG-based anaesthesia indices. *J Clin Anesth*. 2021; 73: 110325. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110325. PMID: 33975095.
111. Chan M.T.V., Hedrick T.L., Egan T.D., Garcia P.S., Koch S., Purdon P.L., Ramsay M.A., Miller T.E., McEvoy M.D., Gan T.J., Perioperative Quality Initiative (POQI) 6 Workgroup. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the role of neuromonitoring in perioperative outcomes: electroencephalography. *Anesth Analg*. 2020; 130 (5): 1278–1291. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004502. PMID: 31764163.
112. Doenicke A.W., Kugler J., Kochs E., Rau J., Mückter H., Hoernecke R., Conzen P., Bromber H., Schneider G. The Narcotrend monitor and the electroencephalogram in propofol-induced sedation. *Anesth. Analg*. 2007; 105 (4): 982–992. DOI: 10.1213/01.ane.0000281145.46541.de. PMID: 17898377.
113. Потиевская В.И., Шветский Ф.М., Потиевский М.Б. Исследование биоэлектрической активности головного мозга при проведении процедуры масочной ингаляции ксенон-кислородной смесью. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 1: 94–99. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-94-99.

Поступила 28.09.2021
Принята 24.03.2022