

Оценка глубины угнетения сознания ксеноном по шкале Kugler у пациентов пожилого и старческого возраста при эндопротезировании коленного сустава: проспективное открытое когортное исследование

И.А. Лисиченко¹, В.Г. Гусаров¹, Б.А. Теплых¹,
Н.В. Чаянов², М.Н. Замятин¹

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ООО «АТЕС МЕДИКА софт», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ. Анестезия ксеноном характеризуется стабильностью гемодинамических показателей, кардиопротективными, нейропротективными свойствами, что предпочтительно у пациентов пожилого и старческого возраста. Нерешенной проблемой остается оценка глубины угнетения сознания. Есть данные о возможности ее оценки по шкале Kugler на основании анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ). **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить возможность применения шкалы Kugler на основании ЭЭГ как алгоритма объективной оценки глубины угнетения сознания ксеноном в комбинации с наркотическими анальгетиками или без них, в сочетании с регионарной блокадой во время операции эндопротезирования коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Включено 57 пациентов. Пациенты разделены на 2 группы, в 1-й проводили общую анестезию ксеноном, для обезболивания использовали фентанил и блокаду бедренного нерва, во 2-й анестезию проводили в сочетании с блокадой бедренного и седалищного нервов. Глубину угнетения сознания мониторировали ЭЭГ с расшифровкой и сопоставлением со шкалой Kugler, регистрировали биспектральный индекс (BIS). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При концентрации 40 % в группе 1 уровень глубины угнетения сознания — D2, в группе 2 — D1, при 55 % и выше в обеих группах — D2. Фентанил в дозе 0,39 ± 0,07 мг увеличивал дельта-ритм (δ) на 19,08 %, что соответствовало снижению эффективной концентрации ксенона ≈20 %. Анализ снижения δ-ритма и BIS при помощи ранговой корреляции Спирмена определил сильную связь в группе 1 ($r = -0,78$;

Assessment of xenon-induced depth of hypnosis according to Kugler's scale in elderly and senile patients undergoing knee replacement surgery: a prospective open-label cohort study

I.A. Lisichenko¹, V.G. Gusarov¹, B.A. Teplykh¹,
N.V. Chayanov², M.N. Zamyatin¹

¹ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

² ATES MEDICA soft, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION. Anesthesia with xenon is characterized by stable hemodynamic parameters, cardio- and neuroprotection preferable in elderly. Assessment of the depth of hypnosis remains challenging. The Kugler classification based on electroencephalogram has been suggested for such assessment. **OBJECTIVES.** To assess the feasibility of Kugler scale for objective assessment of the depth of hypnosis induced by xenon alone or in combination with narcotics and regional anesthesia during knee arthroplasty in elderly. **MATERIALS AND METHODS.** The study included 57 patients divided into 2 groups. In group 1, general anesthesia with xenon was performed, fentanyl and femoral nerve block were used for pain control. In group 2, xenon anesthesia was performed in combination with femoral and sciatic nerve block. The depth of hypnosis was monitored using EEG and matched with the Kugler scale. Also, the bispectral index (BIS) was recorded. **RESULTS.** The baseline alpha rhythm level did not differ significantly between the groups. At xenon concentration of 40 %, the depth of hypnosis reached D2 stage in group 1 and D1 in group 2 patients, while at 55 % and above concentration it was D2 in both groups. Fentanyl 0.39 ± 0.07 mg increased the delta rhythm (δ) by an average of 19.08 %, which corresponded to the estimated reduction in the effective xenon concentration of approximately 20 %. Analysis of delta-rhythm decrease and BIS values using the Spearman's rank. **CONCLUSIONS.** In elderly patients undergoing knee arthroplasty under combined anesthesia, stage D2 according to Kugler scale (proportion of δ-rhythm more than 50 %) is achieved at xenon concentration of 55 %

$R^2 = 60\%$), среднего уровня в группе 2 ($r = -0,61$; $R^2 = 37\%$), различия связаны с фентанилом в группе 1. Снижение BIS при сравнении групп не достигло достоверно значимого уровня ($p > 0,05$). **Выводы.** У пациентов пожилого и старческого возраста при эндопротезировании коленного сустава в условиях сочетанной анестезии ксеноном и блокады периферических нервов стадия D2 по шкале Kugler (доля δ -ритма более 50%) достигается при концентрации ксенона 55% в группе без использования наркотических анальгетиков и при концентрации 40% в случае болюсного введения фентанила. Ослабление силы связи δ -ритма и BIS в группе 2 и отсутствие достоверной разницы снижения BIS говорит о возможности менее точного определения уровня угнетения сознания BIS при моноанестезии ксеноном.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ксенон, интраоперационное пробуждение, электроэнцефалография, ЭЭГ, эндопротезирование, замена коленного сустава, анестезия, безопасность

* *Для корреспонденции:* Лисиченко Иван Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии-реанимации стационара, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: lisichenko2007@yandex.ru

☑ *Для цитирования:* Лисиченко И.А., Гусаров В.Г., Теплых Б.А., Чаянов Н.В., Замятин М.Н. Оценка глубины угнетения сознания ксеноном по шкале Kugler у пациентов пожилого и старческого возраста при эндопротезировании коленного сустава: проспективное открытое когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 121–131. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131>

📅 *Поступила:* 31.01.2022

📅 *Принята к печати:* 11.03.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 29.04.2022

without narcotics and at concentration of 40% with fentanyl. The diminished correlation between δ -rhythm and BIS in group 2 and no difference in decrease of BIS suggests that BIS is less accurate for determining the depth of hypnosis during xenon monoanesthesia.

KEYWORDS: xenon, EEG, intraoperative awareness, knee replacement, anesthesia safety

* *For correspondence:* Ivan A. Lisichenko — anesthesiologist, assistant of Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia; e-mail: lisichenko2007@yandex.ru

☑ *For citation:* Lisichenko I.A., Gusarov V.G., Teplykh B.A., Chayanov N.V., Zamyatin M.N. Assessment of xenon-induced depth of hypnosis according to Kugler's scale in elderly and senile patients undergoing knee replacement surgery: a prospective open-label cohort study. Annals of Critical Care. 2022;2:121–131. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-121-131>

📅 *Received:* 31.01.2022

📅 *Accepted:* 11.03.2022

📅 *Published online:* 29.04.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-121-131

Введение

Анестезия ксеноном характеризуется быстрым началом и окончанием действия, стабильностью гемодинамических показателей во время операции [1], кардиопротективными [2], нейропротективными свойствами [3], что делает ее предпочтительной у пациентов пожилого и старческого возраста. Общая анестезия на основе ксенона в сочетании с блокадой периферических нервов нижних конечностей (бедренного и/или седалищного) при эндопротезировании коленного сустава может обла-

дать хорошим превентивным потенциалом в отношении развития побочных эффектов и осложнений. Блокада нервов позволяет избежать нежелательных эффектов от использования опиоидных анальгетиков у пациентов старшей возрастной группы и нивелировать гемодинамические колебания в интраоперационном периоде за счет более стабильного профиля обезболивания [4].

Однако, несмотря на преимущества ксенона, существует и ряд нерешенных проблем его применения в анестезиологии. В частности, это относится к сложностям достоверной оценки глубины угнетения сознания,

которая прямо связана с проблемой сохранения сознания во время общей анестезии. В исследованиях по применению биспектрального индекса (BIS) с целью мониторинга глубины угнетения сознания во время анестезии ксеноном получены неоднозначные результаты, не позволяющие с помощью этого метода исключить сохранение сознания во время общей анестезии пациента. В работе В.В. Мясниковой показано убедительное снижение BIS (анестезия ксеноном в офтальмохирургии) до 46–56 в течение операции при концентрации ксенона 48–55 %, однако в течение всего периода оперативного лечения применялись наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые могли оказывать дополнительное влияние на показатели BIS-индекса [5]. В работе, в которой проводилась анестезия ксеноном в нейрохирургии при краниотомиях с целью удаления новообразований головного мозга, уровень BIS-индекса находился в безопасных значениях, но 70 % пациентов страдали эпилепсией, принимали антиконвульсанты, во время оперативного лечения наряду с НПВП также применялись наркотические анальгетики. Комбинации этих препаратов, вероятно, меняли электроэнцефалограмму и могли изменять истинный BIS-уровень [6]. Аналогичные данные были получены и в более ранних работах других авторов, где различные методики контроля уровня угнетения сознания показывали убедительные результаты при анестезии ксеноном, но имели ограничения в виде возрастных характеристик описываемых групп, применения наркотических анальгетиков, бензодиазепинов, антиконвульсантов в периоперационном периоде либо заболеваний, которые могли оказывать влияние на исходный уровень электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [7–9]. Вариации показателей связаны с тем, что разработанные для анестезии методы мониторинга ЭЭГ первично валидизированы для оценки эффектов анестетиков, взаимодействующих с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторы), и не предназначены для мониторинга степени угнетения сознания при использовании анестетиков с N-метил-D-аспартат (NMDA)-антагонистическими свойствами (кетамин, ксенон) [10]. Учитывая эти обстоятельства, дальнейший сбор данных нативного интраоперационного мониторинга ЭЭГ в комбинации с существующими методиками субъективной и объективной оценки состояния сознания представляется перспективным способом создания основы для разработки машинных методов контроля глубины угнетения сознания ксеноном. В качестве примера такого подхода может быть использована методика, которая применялась в валидационном исследовании Schultz et al. ЭЭГ-монитор Narcotrend, авторы которого провели сравнение визуальной и автоматической классификации данных ЭЭГ по шкале Kugler при анестезии пропофолом и получили совпадение визуальной и автоматической оценок в 92 % (ранговая корреляция по Спирмену, $r = 0,9$) [11]. В аналогичном исследовании с ксеноном авторы выяви-

ли еще более высокую корреляцию между визуальной и автоматической оценкой ($r = 0,957$), но при этом отметили прямую связь активности ЭЭГ в диапазоне низких частот (дельта-волны [δ -волны]) с очень глубокими стадиями наркоза, в отличие от анестезии пропофолом. По мнению авторов, мониторинг ЭЭГ должен быть обязательным элементом наркозных аппаратов для анестезии ксеноном [12].

Цель исследования — оценить возможность применения шкалы Kugler на основании данных ЭЭГ как алгоритма объективной оценки глубины угнетения сознания ксеноном в комбинации с наркотическими анальгетиками или без них, в сочетании с регионарной блокадой во время операции эндопротезирования коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) проведено проспективное открытое когортное исследование. Период исследования составил 1 год 8 мес. (с февраля 2019 г. по октябрь 2020 г.). Когорта пациентов: больные, страдающие остеоартрозом коленных суставов и имеющие показания к оперативному лечению в виде тотального эндопротезирования коленного сустава.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института усовершенствования врачей (ИУВ) ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол заседания № 11 от 26.11.2018) и проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Синхронизация интраоперационных записей и экспертный анализ параметров БИС-монитор глубины угнетения сознания, сигналов ЭЭГ и ЭКГ при проведении общей анестезии».

Критерии включения:

- возраст 60 лет и старше;
- успешное прохождение валидированной Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) (результат — 26 баллов и выше);
- отсутствие в анамнезе заболеваний и операций, которые могли бы изменять амплитудно-частотные характеристики электроэнцефалограммы (острое нарушение мозгового кровообращения с сохраняющимся неврологическим дефицитом, эпилепсия, новообразования головного мозга);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин различного генеза);

- наличие в анамнезе заболеваний, приводящих к повышению внутричерепного давления (новообразования головного мозга, черепно-мозговые травмы, гидроцефалия различного генеза).

На основании критериев включения и невключения в исследовании приняли участие 57 пациентов. Участники были разделены на 2 группы, набор в группы исследования проходил последовательно в хронологическом порядке в соответствии с дизайном и задачами исследования.

В обеих группах для анестезии использовали ксенон медицинский (ООО «АКЕЛА-Н», Россия) в сочетании с блокадой периферических нервов нижних конечностей. Анестезию ксеноном проводили по закрытому контуру с применением наркозно-дыхательного аппарата Felix Dual (Air Liquide Medical Systems, Франция). В автоматическом эко-режиме рассчитывалась усредненная концентрация ксенона в контуре, подача свежей смеси происходила дробно, при снижении на 5–7% от заданной концентрации ксенона, что было необходимо учитывать при выставлении целевых концентраций. Для выполнения блокад периферических нервов в обеих группах с целью предотвращения травматизации нерва использовали нейростимулятор (Stimuplex HNS 12, B. Braun, Германия) со специальной иглой для нейростимуляции (Stimuplex A, B. Braun, Германия) и ультразвуковую (УЗ) навигацию (Fujifilm Sonosite Edge II, США) для визуального позиционирования кончика иглы и контроля распределения анестетика.

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 включено 39 пациентов, которым проводили анестезию ксеноном во время всего оперативного вмешательства. С целью обеспечения аналгезии использовали изолированную блокаду бедренного нерва, при появлении признаков недостаточного обезболивания вводили фентанил болюсно внутривенно.

До вводной анестезии выполняли блокаду бедренного нерва, для этого под УЗ-контролем, с учетом анатомических ориентиров, в проекции ствола бедренного нерва пунктировали кожу иглой для нейростимуляции. Использовали следующие параметры нейростимуляции: начальная интенсивность — 1 мА, продолжительность — 0,1 мс, частота — 2 Гц. По мере нарастания ответа от нерва интенсивность нейростимуляции снижали ступенчато вплоть до 0,4–0,3 мА, далее периневрально вводили раствор: ропивакаин 0,5% (5 мл) + лидокаин 1% (5 мл).

Для индукции анестезии использовали пропофол 2–2,5 мг/кг. После введения миорелаксантов (рокуроний 0,5 мг/кг) устанавливали ларингеальную маску «Vogt Medical» (Германия) и начинали ИВЛ с FiO₂ 100% в течение 5 мин с целью денитрогенизации. Затем в эко-режиме аппарата Felix Dual начинали подачу ксенона в дыхательную смесь до достижения целевой концентрации 60%.

В группе 2 (18 пациентов) задачей исследователей было оценить влияние на ЭЭГ анестезии ксеноном без использования фентанила. Поэтому схема анестезии

была изменена, блокаду бедренного нерва дополнили блокадой седалищного нерва из бокового доступа, с использованием аналогичных режимов нейростимуляции, объема и состава анестетиков. После индукции поддержание анестезии на начальном этапе проводили десфлураном, глубину угнетения сознания контролировали по уровню биспектрального индекса (BIS) (Aspect Medical Systems, США), поддерживая значение индекса в пределах 40–60. После окончания травматичного этапа операции, во время подготовки к цементированию компонентов эндопротеза поступление десфлурана прекращали, увеличивали поток свежей смеси до 6 л/мин в течение 5 мин с FiO₂ 100%, с целью элиминации анестетика и денитрогенизации. Далее в автоматическом эко-режиме аппарата Felix Dual начинали подачу ксенона до целевой концентрации 65%, следуя рекомендованным расчетным концентрациям. С целью контроля уровня глубины угнетения сознания и исключения возможных эпизодов интранаркозного пробуждения в период смены анестетиков, дополнительно к стандартной оценке клинических признаков, показателей кровообращения и газообмена, постоянно проводили BIS-мониторинг. Учитывая метод обезболивания в этой группе, полагали, что допустимым уровнем BIS на этапе смены анестетика является значение ≤ 70%, что обеспечивало поверхностную седацию, достаточную для нетравматичных этапов оперативного вмешательства. Кроме того, в послеоперационном периоде с целью выявления возможных эпизодов сохранения сознания во время общей анестезии все пациенты были анкетированы с использованием опросника Brice [15].

Характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

Включенные в исследование пациенты обеих групп не имели значимых различий и были сравнимы по росту, весу и гендерной принадлежности. Значимая разница показана в аспекте возраста ($p = 0,008$), с учетом последовательного набора групп в разные временные периоды с использованием одинаковых критериев включения/невключения исследователь не мог повлиять на данный фактор.

Длительность анестезии в обеих группах значительно не отличалась [90 (80–95) мин, 80 (70–94) мин соответственно; $p = 0,211$], интраоперационных осложнений и значимых отклонений мониторируемых показателей газообмена и кровообращения от исходных не отмечено. Расход фентанила во время операции в группе 1 составил $0,39 \pm 0,07$ мг (в среднем 4 мкг/кг), в группе 2 — 0 мг.

В обеих группах в течение всей анестезии проводили регистрацию ЭЭГ с помощью шлема с гелевыми электродами в соответствии с международной «системой 10–20%» и международным стандартом IFSECN (International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology) от стандартных фронтальных (F), центральных (C), темпоральных (T), парietальных (P) и окципитальных (O) отведений с автоматическим подавлением артефактов. В процессе записи

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Table 1. Characteristics of patient groups

Переменная	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 18)	p
Женщины, n (%)	29 (74,3)	16 (88,8)	0,3
Возраст, лет [Me (Q1–Q3)]	70 (66–77)	63 (61–69)	0,008
Рост, см [Me (Q1–Q3)]	165 (159–173)	160 (158–166)	0,183
Вес, кг [Me (Q1–Q3)]	89 (83–94)	85 (75–90)	0,108
ИМТ, кг/м ² [Me (Q1–Q3)]	31,2 (29,7–33,7)	32,2 (30–34)	0,850
Сопутствующие заболевания			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	29 (74,3)	18 (100)	0,223
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (82,0)	18 (100)	0,085
Сахарный диабет, n (%)	13 (33,3)	3 (16,6)	0,225
Нарушение ритма сердца (все виды), n (%)	13 (33,3)	4 (22,3)	0,537

Me — медиана; ИМТ — индекс массы тела.

Примечание: для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна—Уитни, качественных признаков — критерий χ^2 (при числе наблюдений признака в группе более 5) и точный критерий Фишера (при числе наблюдений признака в группе от 0 до 5).

оцифрованной ЭЭГ с помощью программы Neurotravel («Атес Медика Софт», Москва) расставляли метки начала и окончания подачи ксенона, процентный состав ксеноновой смеси. После операции, ретроспективно, данные ЭЭГ подвергались преобразованию в процентный состав ритмов на разных этапах анестезии при помощи программного обеспечения Axes Graphics («Атес Медика Софт», Москва) и анализу сертифицированным специалистом.

Для оценки глубины угнетения сознания при расшифровке ЭЭГ использовали шкалу Kugler (табл. 2). Эта шкала была предложена в 1981 г. для визуальной оценки по ЭЭГ, в которой стадии угнетения сознания разделены на 16 этапов в зависимости от преобладания разновидности паттерна ЭЭГ на момент снятия сигнала [14].

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA version 10.0. Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3) или 95%-доверительного интервала (95% ДИ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов) *n* (%). Для определения статистической значимости различий групп по количественным признакам использовали *U*-критерий Манна—Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Если абсолютные частоты были меньше 10, но больше 5, использовали

критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При малой абсолютной частоте наблюдений качественного признака в группе (от 0 до 5) для оценки статистической значимости различий применяли точный критерий Фишера. С целью изучения связи между явлениями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена и индекс детерминации (R^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень BIS во время операции стремились поддерживать в пределах 40–60 % (исключение: период смены анестетиков в группе 2, где допустимым считали $BIS \leq 70$ %) в период проведения этапа денитрогенизации в обеих группах и в период смены анестетиков в группе 2, клинических и гемодинамических признаков пробуждения не зарегистрировано.

После обработки ЭЭГ в обеих группах были получены данные, представленные на рис. 1 и рис. 2. В обеих группах исходными показателями ЭЭГ считали значения, полученные до вводной анестезии. Исходно у всех пациентов закономерно преобладал α -ритм, его уровень в группе 1 составил 39,5 %, в группе 2 — 34,4 %, $p = 0,18$. Снижение амплитуды преобладающего исходного уровня α -ритма у пациентов перед индукцией анестезии (норма α -активности ≥ 50 %) объясняется, на наш взгляд, повышением уровня функциональной активности мозга (напряженное внимание, тревога, беспокойство) перед началом оперативного лечения в операционной.

Таблица 2. Шкала Kugler

Table 2. Kugler scale

Клиническая стадия анестезии	Визуальное описание эксперта	№ стадии
Бодрствование	A0: бодрствование; преобладание α -ритма, низкие β , θ , δ	0
	A1: бодрствование с незначительной седацией; α -ритм $\leq 15\%$ θ растёт, низкий δ , β	1
	A2: α -волны низкие и редкие, θ -ритм $\leq 30\%$	2
Сонливость	B0: сонливость — поверхностная седация; θ -волны $\leq 30\%$ совместно с низкими α , β , δ	3
	B1: умеренные θ -волны и возрастающая амплитуда δ , β	4
	B2: появление вертексных волн, умеренный θ , низкий δ	5
Неглубокий сон, седация	C0: поверхностный сон; диффузный возрастающий θ , возрастающий δ -ритм; низкий β в затылочных каналах, и К-комплексы после сенсорной стимуляции	6
	C1: учащенный α -ритм («сонные веретена»), К-комплексы, низкий δ	7
	C2: частые β (лобный), височные приходящие нарастающие δ -волны, низкие, К-комплексы	8
Сон средней глубины, небольшое корковое подавление	D0: умеренно глубокий сон; δ -волны $\leq 30\%$, уменьшающиеся β , редкие К-комплексы	9
	D1: высокие δ -волны $\leq 50\%$, низкий β , умеренный θ	10
	D2: преобладающие медленные δ -волны $\leq 80\%$, низкие θ , β	11
Глубокий сон, умеренное корковое подавление	E0: очень глубокий сон: замедление 2–3/с, δ увеличивается, 100–300 μV , К-комплексов нет	12
	E1: замедление 1–3/с, δ растёт, 100–400 μV , К-комплексов нет	13
	E2: продолжается замедление 0,5–3/с, δ -волны, 100–400 μV , К-комплексов нет	14
Очень глубокий сон, тотальное корковое подавление, кома	F: кома. Двусторонняя депрессия, нерегулярные волны 0,5–3/с, δ растёт 100–400 Mv с наложениями 7–9 /с сериями 20–80 μV и ускорения 12–14/с серии по 10–30 μV	15

После индукции анестезии истинный α -ритм исчезал, в дальнейшем присутствовали снижающиеся по мощности волны спектральной активности в α -частотном диапазоне. Уровень β -ритма (состояние активного бодрствования) снижался после индукции анестезии и на всем протяжении составлял десятые доли процентов, что не имело исследовательской ценности. К-комплексы и сонные веретена, возникающие обычно во 2-й стадии сна, рассматривали как неотъемлемые части паттерна сна, которые при цифровой обработке попадали либо в низкочастотный диапазон β -ритма, либо в высокочастотный диапазон α -ритма (12–15 Гц), отдельной информационной составляющей не несли, а наиболее значимыми изменениями активности ЭЭГ в зависимости от концентрации ксенона оказались показатели спектральной мощности θ -ритма и δ -ритма.

Динамика изменения активности более медленного θ -ритма с частотой 3,5–7,5 Гц отмечена на рис. 1.

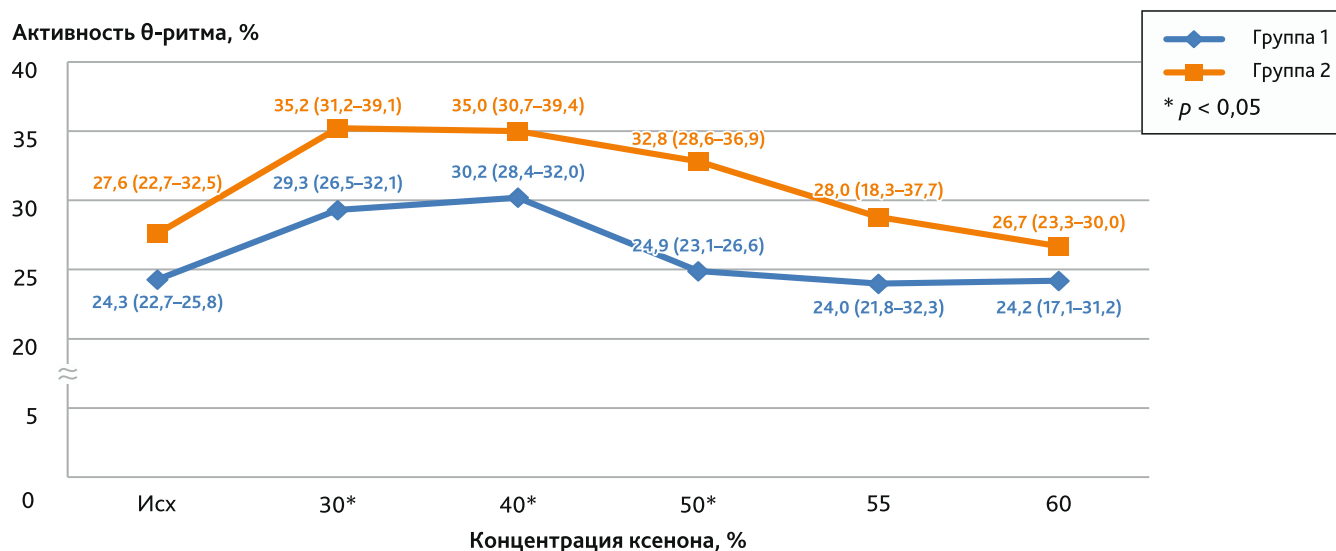
Как видно из рис. 1, повышение активности θ -ритма происходило только до достижения 40 % концентрации

ксенона, затем активность θ -ритма начинала снижаться, что было связано с переходом пациента в состояние более глубокого сна и продолжающимся замедлением электрофизиологической активности головного мозга.

Начиная с концентрации 30 %, отмечено убедительное повышение ЭЭГ активности медленного ритма головного мозга с частотой 0,5–4 Гц (δ -ритм), на изменениях которого в дальнейшем и был сосредоточен основной исследовательский интерес.

При сравнении активности ритмов ЭЭГ между группами видно, что активность δ -ритма увеличивалась в зависимости от повышения концентрации ксенона в дыхательной смеси и достигла в группе 1 средних значений 71,09 % при концентрации ксенона 60 %; при этом приближенные значения δ -активности в 69,2% в группе 2 были достигнуты лишь при концентрации ксенона 65 %. Данную разницу мы связываем с применением фентанила (см. рис. 2; табл. 3).

Для определения связи концентрации ксенона, глубины угнетения сознания и изменений на ЭЭГ проведено

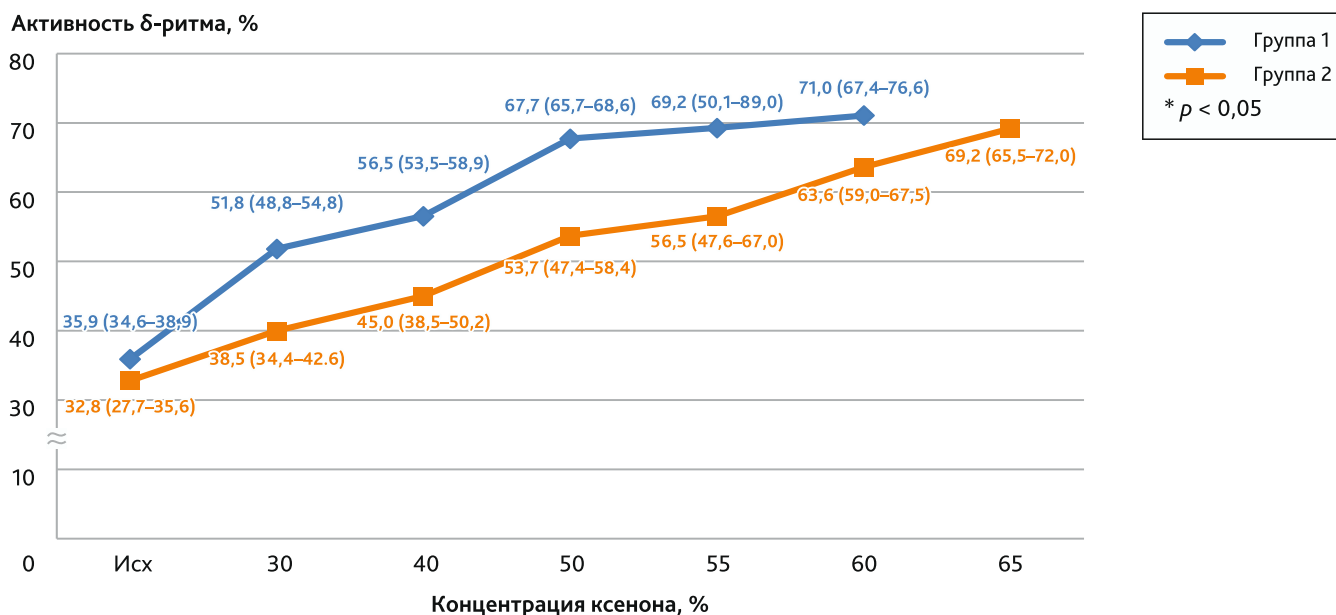
Рис. 1. Зависимость активности θ -ритма от концентрации ксенонаFig. 1. Relationship between θ -rhythm activity and xenon concentration

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

сопоставление полученных данных с валидированными уровнями по шкале Kugler (табл. 3). Определенное значение глубины угнетения сознания по шкале Kugler устанавливали на основании медианы доли δ -ритма в спектре для определенной концентрации ксенона при условии, что крайнее значение 95% ДИ не было ниже установленного в шкале для данного уровня.

Как видно из табл. 3, при постепенном увеличении концентрации ксенона отмечается тенденция к снижению значений BIS в обеих группах. При оценке связи

изменений BIS-индекса и δ -ритма с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена получена обратная корреляционная зависимость, для 1-й группы она составила: $r -0,78$ (высокая сила связи), для второй группы: $r -0,61$ (средняя сила связи), с индексом детерминации 60 и 37% соответственно. Такая разница, вероятно, связана с использованием фентанила в группе 1 и обусловлена дополнительным влиянием на уровень угнетения сознания. В группе 2 при моноанестезии ксеноном по результатам корреляционного

Рис. 2. Зависимость δ -ритма от концентрации ксенонаFig. 2. Relationship between δ -rhythm and xenon concentration

Примечание: данные представлены в виде среднего значения 95% ДИ.

Таблица 3. Сопоставление показателей δ -ритма с уровнями глубины угнетения сознания по шкале Kugler и BIS

Table 3. Comparison of δ -rhythm parameters with Kugler and BIS levels of depth of hypnosis

Концентрация ксенона на вдохе, %	BIS Me (Q1–Q3) (группа 1)	Процент δ -ритма M (95% ДИ) (группа 1)	BIS Me (Q1–Q3) (группа 2)	Процент δ -ритма M (95% ДИ) (группа 2)	Средняя разница δ -ритма между группами, %	Значение <i>p</i> для δ -ритма между группами	Уровень глубины угнетения сознания по шкале Kugler	
							Группа 1	Группа 2
30	55,5 (48–58)	51,8 (48,8–54,8)	59 (48–64)	38,5 (34,4–42,6)	25,67	< 0,001	D1	D0
40	49,5 (45–54)	56,5 (53,5–58,9)	57,5 (46–60)	45 (38,5–50,2)	20,35	< 0,001	D2	D1
50	46 (41–49)	67,7 (65,7–68,6)	49,5 (41–54)	53,7 (47,4–58,4)	20,67	< 0,001	D2	D1
55	42 (38–45,5)	69,2 (50,1–89)	46,5 (40–52)	56,5 (47,6–67)	18,35	0,068	D2	D2
60	41 (37–44)	71 (67,4–76,6)	44 (38–51)	63,6 (59–67,5)	10,4	0,090	D2	D2
65	—	—	43,5 (40–49)	69,2 (65,5–72)	—	—	—	D2

Примечание: значения признаков представлены в виде медианы (Me), 1–3-го квартилей (Q1–Q3), среднего значения и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

анализа BIS-индекс менее точно отражал уровень угнетения сознания. Это подтверждает и отсутствие статистически значимых отличий показателей BIS-индекса между группами исследования в зависимости от применения фентанила при различных концентрациях ксенона.

Процент активности δ -ритма оказался более чувствительным показателем, значение которого менялось в зависимости от концентрации ксенона в интервале от 30 до 65 % и в определенной степени зависело от действия фентанила. При этом наиболее значимые отличия между группами по показателю доли δ -ритма установлены при концентрациях ксенона от 30 до 50 % ($p < 0,001$), при более высоких концентрациях анестетика влияние фентанила на изменение показателя δ -ритма не было статистически значимым. Учитывая данные в группах, установлено, что уже при концентрации ксенона 40 % в группе 1 доля δ -ритма составила 56,5 (95% ДИ 53,5–58,9), что соответствовало уровню угнетения сознания D2 по шкале Kugler, в группе 2–45 (95% ДИ 38,5–50,2) и D1, $p < 0,001$. При концентрации 50 % ксеноновой смеси у пациентов группы 1 доля δ -ритма была 67,7 (95% ДИ 65,7–68,6), уровень глубины угнетения сознания соответствовал стадии D2, в группе 2 по-прежнему оставался D1 (доля δ -ритма 53,7 (95% ДИ 47,4–58,4), $p < 0,001$. Только при концентрации ксенона 55 % и выше у пациентов обеих групп уровень глубины угнетения сознания по Kugler соответствовал D2, доля δ -ритма 69,2 (95% ДИ 65,1–73,6) и 56,5 (95% ДИ 49,6–67), $p = 0,068$ соответственно.

Применение фентанила в средней дозе $0,39 \pm 0,07$ мг увеличивало долю δ -ритма в спектре ЭЭГ в среднем на 19,08 %, что соответствовало расчетному снижению

эффективной концентрации ксенона ≈ 20 %. Следует отметить, что при анкетировании по опроснику Vricse в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп эпизодов интранаркозного пробуждения зарегистрировано не было. Полагаем, что это стало следствием точного исполнения протокола исследования, согласно которому изучение влияния концентраций ксенона на уровень глубины угнетения сознания проводилось при условии гарантированного эффективного обезболивания и комплексного мониторинга состояния пациента, включая клинические и инструментальные данные.

Обсуждение

Основная цель работы была направлена на решение возможности оценки истинного уровня угнетения сознания у пациентов пожилого и старческого возраста и определение минимально безопасной концентрации анестетика при анестезии ксеноном. Этот вопрос представляется открытым и до конца нерешенным, особенно принимая во внимание моноанестезию ксеноном без использования препаратов, влияющих на уровень сознания и изменения ЭЭГ. В современной литературе работы, в которых оценивается уровень угнетения сознания при анестезии ксеноном, в большей части имеют ограничения, связанные с возрастными характеристиками групп либо с применением препаратов, обладающих потенциально седативным эффектом и изменяющих спектр биоэлектрической активности головного мозга [15, 16]. Возрастные характеристики пациентов в нашей работе имеют очень важное значение. В процессе старения

физиологическим изменениям подвергается весь организм, включая головной мозг, меняются и характеристики ЭЭГ, имеющие отличия у молодых и пациентов старшей возрастной группы, заключающиеся в снижении амплитудных и мощностных показателей [17]. В работе S. McGuigan при сравнении спектральных характеристик ЭЭГ у пациентов, которым проводили общую анестезию ксеноном и севофлураном, отмечается, что при ксеноновой анестезии наибольшее повышение и ведущее значение показал δ -ритм, аналогичная тенденция прослеживается и в нашей работе при расшифровке электроэнцефалограммы. При анестезии севофлураном наряду с δ -ритмом также отмечался рост α - и θ -ритмов [18]. BIS-мониторинг, который широко применяется в клинике, определяет цифровой показатель по данным архива и фронтальному ЭЭГ без учета возрастных аспектов, что может приводить к неточностям оценки уровня сознания у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с этим одной из задач нашей работы являлось определение корреляционной зависимости между показателями BIS-индекса и процентом нарастания δ -ритма. Безусловное влияние на уровень угнетения сознания оказывают наркотические анальгетики, часто применяемые для обезболивания во время оперативного вмешательства. Их использование может дополнительно увеличивать уровень угнетения сознания пациентов пожилого и старческого возраста, учитывая повышенную восприимчивость этой группы больных к данным препаратам. В работе Luginbuni M. приводятся данные того, что применение ксенона в ортопедической хирургии не снижает применение опиоидов [19], но само применение опиоидов угнетает уровень сознания и вызывает изменения на ЭЭГ [20, 21]. Поэтому в нашей работе в группе 2 для оценки истинного уровня угнетения сознания мы не использовали наркотические анальгетики. Данные о минимальной альвеолярной концентрации (МАК) для ксенона в различных работах варьируют в диапазоне 63–71 %, без учета возраста. Например, в работе T. Goto был оценен уровень угнетения сознания при моноанестезии ксеноном у пациентов старше 65 лет без использования НС. Авторы получили результаты, свидетельствующие о разном уровне МАК у мужчин (69 %) и женщин (51 %), однако оценку уровня угнетения сознания проводили без применения ЭЭГ либо других объективных способов оценки активности мозговой деятельности, по соматическим ответам на разрез кожи при различных концентрациях ксенона [22]. В последующем в том же журнале появилась работа E. Eger et al., в которой авторы подвергают сомнению полученные данные, высказывают предположение, что величина МАК ксенона не различается у женщин и мужчин, и рекомендуют проведение дополнительных исследований [23]. Шкала Kugler, которую мы использовали для определения уровня сознания, используется в мониторах автоматического анализа Narcotrend.

В работе R. Stuttmann есть данные, показывающие высокую корреляцию ($r = 0,957$) показателей монитора при анестезии ксеноном. Однако ограничением данной работы является применение ремифентанила для обезболивания в процессе анестезии. Возможно, повышение уровня корреляции произошло за счет более ровного профиля обезболивания при постоянной инфузии НС [12], в отличие от «традиционной» болюсной схемы введения НС «по требованию» в нашей работе (группа 1). В результате проведенного нами исследования после расшифровки и анализа ЭЭГ получен более высокий процент прироста медианы δ -ритма в группе 1 (в среднем на 19,08 %) по сравнению с группой 2 при равных концентрациях ксенона между группами (см. табл. 3). Эта разница была статистически значимой ($p < 0,001$) между группами при концентрациях ксенона 30–50 %, что, вероятно, связано с применением фентанила интраоперационно в средней дозе $0,39 \pm 0,07$ мг. В то же время различие значений BIS-индекса для обеих групп при концентрациях анестетика 30–60 % не достигло статистически значимых значений ($p > 0,05$; см. табл. 3), а расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена свидетельствовал о том, что BIS-мониторинг при моноанестезии ксеноном может отражать менее точные значения.

Важной частью работы явилось установление эффективных концентраций ксенона на основе анализа ЭЭГ для достижения уровня угнетения сознания по шкале Kugler D2, обеспечивающих крайне низкий риск интранаркозного пробуждения. При использовании фентанила в средней дозе $0,39 \pm 0,07$ мг такая эффективная концентрация ксенона составила 40 %, а в случае моноанестезии ксеноном без использования наркотических анальгетиков — 55 %. Эти данные могут быть использованы врачами в клинике при работе с ксеноном с целью профилактики интранаркозного пробуждения, а также исключения неоправданно высоких концентраций.

Заключение

При проведении анестезии ксеноном в сочетании с блокадами периферических нервов во время операции эндопротезирования коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается повышение активности δ -ритма ЭЭГ в зависимости от концентрации ксенона в исследованном интервале 30–65 %. По шкале Kugler увеличение доли δ -ритма в спектре ЭЭГ более 50 % соответствует 11-й стадии (уровень глубины угнетения сознания D2), что предполагает отсутствие эпизодов сохранения сознания во время общей анестезии. Такие изменения на ЭЭГ были достигнуты в данной когорте пациентов при концентрации ксенона 55 % в группе без использования наркотических анальгетиков и при концентрации 40 % в случае болюсного введения фентанила в средней дозе $0,39 \pm 0,07$ мг в ходе

анестезии. Ослабление корреляционной силы связи δ -ритма и BIS в группе без применения фентанила и отсутствие статистически значимой разницы снижения BIS-индекса между группами может говорить о меньшей диагностической ценности BIS-мониторинга для точного определения уровня угнетения сознания при моноанестезии ксеноном.

Наше исследование показало, что шкала Kugler в качестве упрощенного способа анализа ЭЭГ может использоваться при анестезии ксеноном для оценки уровня глубины угнетения сознания, однако более перспективным является применение полученных данных для валидации методов автоматической интерпретации изменений на ЭЭГ, характерных для действия ксенона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Этическое утверждение. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Институ-

та усовершенствования врачей (ИУВ) ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия (протокол заседания № 11 от 26.11.2018).

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Institute for the Improvement of Physicians of the Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia (reference number 11 26/11/2018).

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

ORCID авторов:

Лисиченко И.А. — 0000-0003-2737-8997
 Гусаров В.Г. — 0000-0002-2900-1459
 Теплых Б.А. — 0000-0002-1784-9540

Чаянов Н.В. — 0000-0001-6575-6413
 Замятин М.Н. — 0000-0002-2072-7798

Литература/References

[1] Schäfer P., Fahlenkamp A., Rossaint R., et al. 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

[2] Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В. и др. Кардиопротективные свойства ксенона. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020; 9(2): 264–72. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272 [Shpichko A.I., Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., et al. Cardioprotective Properties Of Xenon. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020; 9(2): 264–72. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272 (In Russ)]

[3] Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И. и др. 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 [Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., Shpichko A.I., et al. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020; 9(1): 85–95. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95 (In Russ)]

[4] 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): 41–6. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46 [Sokolov S.V., Zabolotskii D.V., Koryachkin V.A. Prevention of postoperative delirium in patients of elderly and senile age in orthopedic practice. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management.* 2018; 12 (1): 41–6. DOI: 10.18821/1993-6508-2018-12-1-41-46 (In Russ)]

[5] Мясникова В.В., Сахнов С.Н., Дереза С.В. и др. Ксеноновая ларингомасочная анестезия в офтальмохирургии. Анестезиология и реаниматология. 2018; 4: 64–8. DOI: 10.17116/anaesthesiology201804164 [Myasnikova V.V., Sahnov S.N., Dereza S.V., et al. Xenon laryngeal mask anesthesia in ophthalmosurgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya.* 2018; 4: 64–8. DOI: 10.17116/anaesthesiology 201804164 (In Russ)]

[6] Kulikov A., Bilotta F., Borsellino B., et al. Xenon anesthesia for awake craniotomy: safety and efficacy. *Minerva Anesthesiol.* 2019; 85(2): 148–55. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12406-0

[7] Höcker J., Raitschew B., Meybohm P., et al. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofolanaesthesia. *Anaesthesia.* 2010; 65(6): 595–600. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06344.x

[8] Goto T., Nakata Y., Saito H., et al. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology.* 2001; 94(5): 782–9. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00015

- [9] *Stoppe C., Peters D., Fahlenkamp A., et al.* aepEX monitor for the measurement of hypnotic depth in patients undergoing balanced xenon anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2012; 108(1): 80–8. DOI: 10.1093/bja/aer393
- [10] *Schüler S., Petersen C., West N., et al.* 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): 1027–36. DOI: 10.1007/s10877-020-00565-0
- [11] *Schultz B., Grouven U., Schultz A.* Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed Tech (Berl).* 2002; 47(1–2): 9–13. DOI: 10.1515/bmte.2002.47.1-2.9
- [12] *Stuttman R., Schultz A., Kneif T., et al.* Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG. *Biomed Tech (Berl).* 2010; 55(2): 77–82. DOI: 10.1515/BMT.2010.022
- [13] *Brice D., Hetherington R., Utting E.* A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1970; 42(6): 535–42. DOI: 10.1093/bja/42.6.535
- [14] *Kugler J.* Electroencephalographie in Klinik und Praxis [Electroencephalography in clinics and practice]. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 1981.
- [15] *Рылова А.В., Сазонова О.Б., Лубнин А.Ю., Машеров Е.Л.* Изменения биоэлектрической активности головного мозга при ксеноновой анестезии у нейрохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 2: 31–3. [Rylova A.V., Sazonova O.B., Lubnin A.Yu., et al. Changes in brain bioelectrical activity during xenon anesthesia in neurosurgical patients. *Anesthesiology and intensive care.* 2010; 2: 31–3. (In Russ)]
- [16] *Fahlenkamp A., Krebber F., Rex S., et al.* Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27(10): 906–11. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833d1289
- [17] *Purdon P., Pavone K., Akeju O., et al.* The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. 2015; 115(Suppl 1): i46-i57. DOI: 10.1093/bja/aev213
- [18] *McGuigan S., Evered L., Silbert B., et al.* Comparison of the Spectral Features of the Frontal Electroencephalogram in Patients Receiving Xenon and Sevoflurane General Anesthesia. *Anesth. Analg.* 2021; 133(5): 1269–79. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005608
- [19] *Luginbuhl M., Petersen-Felix S., Zbinden A., et al.* Xenon does not reduce opioid requirement for orthopedic surgery. *Can J Anaesth.* 2005; 52(1): 38–44. DOI: 10.1007/BF03018578
- [20] *Malver L., Brokjaer A., Staahl C.* Electroencephalography and analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(1): 72–95. DOI: 10.1111/bcp.12137
- [21] *Hensel M., Wolter S., Kox W.* EEG controlled rapid opioid withdrawal under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2000; 84(2): 236–8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013408
- [22] *Goto T., Nakata Y., Morita S.* The Minimum Alveolar Concentration of Xenon in the Elderly Is Sex-dependent. *Anesthesiology.* 2002; 97(5): 1129–32. DOI: 10.1097/00000542-200211000-00015
- [23] *Eger E. 2nd, Laster M., Gregory G.* Women appear to have the same minimum alveolar concentration as men: a retrospective study. *Anesthesiology.* 2003; 99(5): 1059–61. DOI: 10.1097/00000542-200311000-00009