

Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор)

М. Е. Политов*, С. В. Подпругина, Е. Н. Золотова,
П. В. Ногтев, Ю. С. Агакина, С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: М. Е. Политов, С. В. Подпругина, Е. Н. Золотова, П. В. Ногтев, Ю. С. Агакина, С. Г. Жукова, А. Г. Яворовский. Клиническое применение ксенона в субанестетических концентрациях (обзор). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 55–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2554> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Евгеньевич Политов, politov.mikhail@gmail.com

Резюме

Ксенон считается наиболее безопасным общим анестетиком, обладающим органопротективными свойствами. В субанестетических дозах он рассматривается как перспективное терапевтическое средство в различных областях медицины.

Цель обзора — систематизация научных данных о возможностях терапевтического применения ксенона, направленного на защиту систем и органов, вне контекста анестезиологического обеспечения хирургических операций и периоперационной аналгезии.

Поиск публикаций проводили в базах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLIBRARY.RU с августа по сентябрь 2024 г. Отобрали 33 публикации о клиническом применении ингаляционного ксенона для терапевтических целей за 2002–2023 гг., среди которых 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 8 проспективных контролируемых, 2 проспективных сравнительных, 6 проспективных неконтролируемых исследований и 2 клинических наблюдения. Еще 32 публикации использовались при обсуждении различных аспектов, связанных с темой обзора.

Заключение. Анализ литературы показал, что ингаляционный ксенон в субанестетических дозировках обладает потенциалом нейропротекции, кардиопротекции, лечения пациентов с аддитивными и неврологическими расстройствами, онкологическими и легочными патологическими состояниями. Несмотря на некоторые многообещающие результаты, число РКИ остается ограниченным, а существующие работы имеют методологические ограничения, небольшие выборки и высокий риск систематических ошибок. Для окончательных выводов о клинической эффективности и безопасности ингаляционного применения ксенона требуется дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: ксенон; ингаляции ксенона; терапевтическое применение ксенона; нейропротекция; инсульт; черепно-мозговая травма; кардиопротекция; инфаркт миокарда; абстинентный синдром; неврологические расстройства; онкология; хронический болевой синдром; органопротекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical Application of Xenon in Subanesthetic Concentrations (Review)

Mikhail E. Politov*, Sofia V. Podprugina, Elizaveta N. Zolotova, Pavel V. Nogtev,
Yulia S. Agakina, Svetlana G. Zhukova, Andrey G. Yavorovsky

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Summary

Xenon is considered to be the safest general anesthetic agent with organ-protective properties. In subanesthetic doses, it is recognized as a promising therapeutic agent in various medical fields.

The aim of this review was to systematically summarize scientific data on the potential therapeutic use of xenon for organ system protection outside the context of anesthetic support during surgery and perioperative analgesia.

Publications were searched in the databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, and eLIBRARY.RU from August to September 2024. A total of 33 publications on the clinical use of inhaled xenon for therapeutic purposes from 2002 to 2023 were selected, including 12 randomized controlled trials (RCTs), 8 prospective controlled studies, 2 prospective comparative studies, 6 prospective uncontrolled studies, and 2 clinical observations. An additional 32 publications were used to discuss various aspects related to the topic of the review.

Conclusion. The literature review showed that inhaled xenon at subanesthetic doses has potential neuroprotective, cardioprotective, and therapeutic effects for the treatment of addictive and neurotic disorders, as well as oncologic and pulmonary conditions. Despite some promising results, the number of RCTs remains

limited, and the existing studies have methodological limitations, small sample sizes, and a high risk of systematic error. Definitive conclusions regarding the clinical efficacy and safety of inhaled xenon require further large-scale randomized trials.

Keywords: *xenon; xenon inhalation; therapeutic use of xenon; neuroprotection; stroke; traumatic brain injury; cardioprotection; myocardial infarction; withdrawal syndrome; neurotic disorders; oncology; chronic pain syndrome; organ protection*

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Михаил Евгеньевич Политов/Mikhail E. Politov: <http://orcid.org/0000-0003-0623-4927>

София Владимировна Подпругина/Sofia V. Podprugina: <http://orcid.org/0009-0002-9614-7877>

Елизавета Николаевна Золотова/Elizaveta N. Zolotova: <http://orcid.org/0000-0002-1608-6131>

Павел Владимирович Ногтев/Pavel V. Nogtev: <http://orcid.org/0000-0002-5553-0880>

Юлия Сергеевна Агакина/Yulia S. Agakina: <http://orcid.org/0000-0002-3556-2703>

Светлана Григорьевна Жукова/Svetlana G. Zhukova: <http://orcid.org/0000-0001-5468-3183>

Андрей Георгиевич Яворовский/Andrey G. Yavorovsky: <http://orcid.org/0000-0001-5103-0304>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Ксенон используется в анестезиологии с конца XX в. Он не подвергается метаболизму и элиминируется в неизменном виде при дыхании. При анестезии ксеноном отмечается более быстрая индукция и пробуждение, отсутствие респираторной, почечной и печеночной токсичности, а также менее выраженные гемодинамические изменения в сравнении с другими (ингаляционными и внутривенными) анестетиками [1–4]. Тщательное изучение ксенона выявило его способность защищать органы от повреждений.

В крупных систематических обзорах [5–7] описаны основные механизмы органопротективного действия ксенона:

Ингибирование глутаматных рецепторов (NMDA, AMPA и каинатных), что предотвращает эксайтотоксическое повреждение при ишемии-реперфузии.

Активация калиевых каналов (TREK-1, KATP), приводящая к снижению возбудимости нейронов и оказывающая нейропротективный эффект.

Активация сигнальных путей PI3K/Akt, MAPK, RISK и SAFE, способствующих уменьшению апоптоза и повреждений миокарда.

Регуляция транскрипционных факторов (CREB, HIF-1 α), усиливающих экспрессию защитных и антиапоптотических генов.

Модуляция серотониновой, холинергической и дофаминовой систем, что объясняет влияние на анестезию и психоэмоциональное состояние.

Изученные механизмы воздействия и данные экспериментальных работ позволяют рассматривать ксенон не только в качестве общего анестетика, но и как самостоятельное лекарственное средство, подавляющее процессы повреждения тканей, обеспечивающее аналгезию, влияющее на психоэмоциональный фон и, при использовании в субанестетических дозировках, относительно безопасное.

Цель обзора — систематизация научных данных о возможностях терапевтического применения ксенона, направленного на органопротекцию различных систем организма.

Материал и методы

Поиск литературы проводили в международных и российских базах научных публикаций: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, eLIBRARY.RU. Поиск запросы сформировали в период с 01.08.2024 по 01.09.2024 и включили комбинации ключевых слов: «xenon therapy», «xenon inhalation», «subanesthetic xenon», «ксенон терапия», «субанестетические дозы ксенона», «ингаляции ксенона», а также дополнительные термины, характеризующие конкретные области применения ксенона, такие как «neuroprotection», «cardioprotection», «pain management», «oncology», «lung diseases», «нейропротекция», «кардиопротекция», «онкология».

Отбор источников осуществляли по следующим критериям: публикации должны были представлять собой оригинальные клинические исследования, посвященные изучению терапевтических эффектов ингаляционного применения ксенона в субанестетических концентрациях. Исключали статьи, рассматривающие использование ксенона исключительно в качестве анестетика, а также обзоры и экспериментальные (доклинические) работы. Дополнительно проводили ручной поиск по спискам литературы отобранных публикаций и семантический поиск с использованием моделей искусственного интеллекта (Semantic Scholar, Research Rabbit, нейропоиск на eLIBRARY.RU), что позволило выявить дополнительные источники, соответствующие заданным критериям.

В результате отбора в обзор включили 65 публикаций. Из них 33 — о клиническом применении ингаляционного ксенона для терапевтических целей за 2002–2023 гг., в том числе 12 РКИ, 8 проспективных контролируемых, 2 проспективных сравнительных, 6 проспективных неконтролируемых исследований и 2 клинических наблюдения (таблица). Еще 32 публикации использовали при обсуждении различных аспектов, связанных с темой обзора.

Терапевтическое применение ксенона с целью нейропротекции

В крупных систематических обзорах и мета-анализах доклинических исследований [5, 8, 9], ксенон продемонстрировал значительный нейропротективный эффект на различных моделях острого повреждения головного мозга, включая остановку кровообращения, черепно-мозговую травму и инсульт. Наиболее выраженное улучшение краткосрочных и долгосрочных неврологических исходов наблюдалось при назначении ксенона после повреждающего воздействия (посткондиционирование), даже при отсроченном начале терапии (до 2–3 ч после ишемического повреждения головного мозга). В этих работах нейропротективный эффект носил дозозависимый характер: при высоких концентрациях (50–75%) он был более выражен, чем при низких (15–37,5%).

Влияние ксенона на церебральную перфузию — важный аспект его безопасного применения при церебральных повреждениях. Исследования показали дозозависимое повышение внутричерепного давления при ингаляции ксенона [10, 11]. У пациентов с исходно повышенным внутричерепным давлением применение высоких концентраций ксенона может сопровождаться снижением церебральной перфузии. При этом применение субанестетических доз (30–32%) не вызывало клинически значимых изменений мозгового кровотока [12] и внутричерепного давления [13].

Первые исследования нейропротективных свойств ксенона проводились финскими учеными у пациентов с постгипоксической энцефалопатией после внегоспитальной остановки кровообращения, авторы оценивали его влияние на сердечно-сосудистую систему [14, 15] и ЦНС [16].

В РКИ R. Laitio и соавт. (XeHypotheca Trial) [16] изучали влияние ксенона на повреждение белого вещества мозга у 110 пациентов в коме после остановки сердца. Группа ксенона ($n=55$) получала ингаляцию 40% ксенона с гипотермией (33°C), контрольная группа ($n=55$) — только гипотермию в течение 24 ч. Глобальный фракционный анизотропный коэффициент был выше в группе ксенона на 3,8% (95% ДИ 1,1–6,4%), что указывает на меньшее повреждение белого вещества мозга. Клинические исходы между группами значимо не различались, 6-месячная летальность составила 27,7% против 34,5% в группе контроля ($p=0,053$).

Для подтверждения эффективности метода авторами начато многоцентровое исследование XePONCAS (NCT03176186, clinicaltrials.gov) с участием 1436 пациентов.

Сочетанное влияние ингаляции ксенона с гипотермией также исследовалось при по-

вреждении головного мозга у новорожденных. Небольшие исследования D. Azzopardi ($n=14$) [17] и J. Dingley и соавт. ($n=14$) [18] продемонстрировали, что ингаляционное введение ксенона в концентрации 30–50% эффективно купирует судорожную активность головного мозга, однако при резком прекращении терапии может отмечаться возобновление судорожного синдрома. При медленной отмене ксенона (в течение 40 мин) у младенцев не наблюдалось возобновления эпилептической активности [18]. Схожий антиконвульсантный эффект описан в клиническом наблюдении у ребенка 5 лет с суперфрактерным эпилептическим статусом [19].

Для дальнейшей оценки нейропротективных свойств ксенона D. Azzopardi и соавт. выполнил РКИ с двумя параллельными группами [20]. В исследование было включено 92 новорожденных (36–43 нед. гестации) с признаками тяжелой энцефалопатии и аномальной активностью на ЭЭГ. Сравнивались группы умеренной гипотермии ($n=46$) и гипотермии с ингаляцией 30% ксеноном в течение 24 ч ($n=46$). Различий повреждений мозга по данным МРТ между группами не выявляли. Авторы заключили, что отсроченное введение ксенона с гипотермией не снижает нейрональное повреждение, возможно из-за позднего начала терапии (медиана времени начала составила 10,0 ч после рождения) и высокой тяжести исходного церебрального повреждения.

В пилотном РКИ О. А. Гребенчикова и соавт. [21] изучали эффект кратковременной седации ксеноном при остром ишемическом инсульте. Включались пациенты на ИВЛ с оценкой <12 баллов по ШКГ, FOUR <13 баллов и тяжестью инсульта по NIHSS >15 баллов. Сразу после интубации трахеи пациенты основной группы получали 6-часовую седацию ингаляционным ксеноном (40%), контрольной — пропофол.

На момент поступления уровень сознания по ШКГ составлял 10 (10; 11) в группе ксенона и 10,5 (9; 12) в контрольной ($p=0,721$). Существенные различия появились к 8-м сут: 13 (11; 15) против 7 (6; 8) баллов ($p=0,026$). По шкале FOUR отличия отмечались уже на 2-е сут: 14 (12; 15) против 12 (10; 13) ($p=0,038$), на 8-е сут — 14 (13; 15) против 8 (7; 8) ($p=0,026$). Неврологический дефицит по NIHSS к 8-м сут был ниже в группе ксенона — 24 (12; 27) против 34 (34; 34) ($p=0,007$).

Концентрация маркера повреждения нейронов S100b в группе ксенона снизилась с 0,188 (0,172; 0,201) до 0,098 (0,075; 0,116) нг/мл, тогда как в контрольной группе увеличилась с 0,196 (0,158; 0,213) до 0,396 (0,368; 0,418) нг/мл, что к 8-м сут составило четырехкратное повышение ($p=0,007$).

Недостатками публикации [21] являются отсутствие данных о сроках госпитализации, проведении тромболитической терапии или тромбоэкстракции, сопутствующих заболеваниях и их межгрупповом сравнении. Это повышает риск систематической ошибки и снижает достоверность выводов о влиянии ксенона.

В РКИ А. И. Шпичко и соавт. [22, 23] изучали влияние ингаляционной седации ксеноном на уровень сознания и спастическую активность у пациентов с хроническим нарушением сознания (вегетативное состояние или состояние минимального сознания) после тяжелой ЧМТ [22]. Также анализировалась динамика биомаркеров нейровоспаления, нейронального повреждения и нейрогенеза [23]. В группе воздействия ($n=12$) проводили 30-минутные сеансы ингаляции 30% ксенона в течение 7 дней; в группе контроля ($n=12$) использовали кислородно-воздушную смесь.

На 3-и сут в группе воздействия отмечалось снижение маркеров воспаления (IL-6 и AGP), хотя эффект не был статистически значимым. Вероятно, это связано с относительно низким уровнем нейровоспаления на этапе хронического нарушения сознания (обычно спустя 28 дней после ЧМТ). В подтверждение этому в обеих группах уровень S100b был низким ($<0,005$ пг/мл).

При этом в группе ксенона было обнаружено значительное повышение концентрации BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — 0,1271 (0,046; 0,2695) пг/мл против 0,054 (0,021; 0,093) пг/мл в группе контроля ($p=0,04$), что может указывать на активацию регенерации нейронов [23].

Сознание оценивалось по шкале CRS-R (Coma Recovery Scale — Revised) [24]. В группе контроля баллы изменились незначительно: 8 (6; 10) до 9 (7; 11) ($p>0,05$). В группе ксенона наблюдалась положительная динамика: с 9 (7; 10) до 15 (12; 17) ($p=0,021$), отличия от контроля были значимыми ($p=0,038$). На спастическую активность терапия ксеноном существенного влияния не оказала, хотя во время сеансов наблюдалось кратковременное снижение тонуса [22].

Если рассматривать вопрос, связанный с влиянием ксеноновой анестезии на частоту когнитивных нарушений, то метаанализ Y.-S. Yang и соавт. [25] не выявил значимых преимуществ в снижении частоты послеоперационных нейрокогнитивных расстройств, хотя авторы отметили необходимость дополнительных исследований.

Таким образом, можно предположить, что в острой фазе повреждения мозга ксенон снижает нейровоспаление и возбудимость нейронов, что уменьшает риск распространенной церебральной деполяризации [26], а в более позднем периоде его действие направлено на по-

давление апоптоза и активацию процессов восстановления нейронов [8]. Нейропротекторные свойства ксенона представляются перспективными, однако имеющихся данных недостаточно для формулирования окончательных выводов. Ожидается, что дальнейшие исследования, такие как XePONCAS, предоставят более полную картину. Кроме того, ведется крупное исследование применения ксенона у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (Xe-SAH [27]), предварительные результаты которого ожидаются к 2027 г. Эти исследования могут существенно расширить понимание терапевтического потенциала ксенона в нейропротекции.

Терапевтическое применение ксенона с целью кардиопротекции

Эффекты ксенона относительно уменьшения зоны ишемического повреждения миокарда были показаны в различных экспериментальных моделях: применение ксенона проводило к значительному уменьшению размеров зоны некроза кардиомиоцитов [5]. В этих работах также использовались субанестетические концентрации, с учетом высоких значений минимальной альвеолярной концентрации (МАК) у экспериментальных животных (свиньи $\approx 119\%$ [28], крысы $\approx 161\%$, мыши $\approx 95\%$ [29]).

В работе O. Arola и соавт. [14] изучалось влияние ингаляции ксенона на сердечно-сосудистую систему у пациентов в бессознательном состоянии после внебольничной остановки кровообращения. В РКИ пациентам группы воздействия ($n=16$) проводили ингаляции ксеноном (47%, 25,5 ч) в сочетании с гипотермией, в контрольной группе ($n=20$) — только гипотермию. Частота серьезных нежелательных явлений, включая внутрибольничную летальность, эпиплетический статус и острое повреждение почек, была сопоставима в обеих группах. В группе ксенона отмечалось снижение потребности в норэпинефрине (2,95 мг против 5,30 мг, $p=0,06$) и ЧСС ($p=0,04$). Прирост тропонина Т за 72 ч был ниже в группе ксенона: 0,08 против 0,62 мкг/л в группе изолированной гипотермии (медианная разница $-0,52$ мкг/л, 95% ДИ от $-1,72$ до $-0,06$ мкг/л, $p=0,04$).

В дальнейшем эти результаты были подтверждены тем же коллективом авторов в более крупном ($n=110$) исследовании XeHypotheCA, описанном выше [16]. Помимо оценки изменений в веществе головного мозга, авторы исследовали влияние ксенона на ишемическое повреждение миокарда [15]. В группе, где проводилась ингаляция 40% ксенона в течение 24 ч отмечалось значительное снижение концентрации тропонина через 72 ч в сравнении с конт-

рольной группой (скорректированная средняя разница 0,66; 95% ДИ: -1,16 до -0,16; $p=0,01$). Эффект ксенона на изменение концентрации тропонина-Т был независим от основного лечения (чрескожного коронарного вмешательства). Нарастание концентрации тропонина-Т от исходного до значений в каждой временной точке было значимым предиктором 6-месячной летальности в обеих группах.

В дальнейшем, используя тот же протокол воздействия ксеноном и гипотермией у пациентов с внебольничной остановкой кровообращения, А. Saraste и соавт. [30] выполнили оценку эхокардиографических изменений через 24 ч воздействия. В группе ксенона ($n=17$) отмечалась более высокая фракция выброса левого желудочка в сравнении с контрольной группой ($n=21$), составив $50\pm 10\%$ против $42\pm 10\%$, $p=0,014$. Глобальная продольная систолическая деформация также была более значимой в группе ксенона ($-14,4\pm 4,0\%$ против $-10,5\pm 4,0\%$, $p=0,006$). Длительная ингаляция ксенона способствовала улучшению продольной деформации в неинвазивно измеренных сегментах миокарда. Не отмечалось существенных различий изменений диастолической функции между группами.

Таким образом, ингаляция ксенона в сочетании с гипотермией была связана с меньшим миокардиальным повреждением [14, 15] и более выраженным улучшением систолической функции левого желудочка по сравнению с одной только гипотермией у пациентов, перенесших внебольничную остановку сердца [30].

В исследовании И. В. Молчанова и соавт. [31] изучалось влияние ингаляций ксенона на течение острого коронарного синдрома (ОКС). Основную группу составили 20 пациентов (16 с ОИМ, 4 с нестабильной стенокардией), получавших помимо стандартной терапии ингаляции ксеноном (25–50%, 20–40 мин.). Группу контроля составили 15 пациентов (11 с ОИМ, 4 с нестабильной стенокардией). Курс ингаляций составил 3–5 дней. Ингаляции не влияли на АД и ЧСС. По данным неинвазивного мониторинга гемодинамики (биоимпеданс) на последнем сеансе отмечался прирост сердечного индекса с $2,90\pm 0,6$ до $3,25\pm 0,9$ л/мин/м², снижение ОПСС с $1389,5\pm 158,2$ до $1290,2\pm 149,1$ дин·сек/см⁻⁵·м². По ЭХО-КГ наблюдалось снижение СДЛА с $33,41\pm 3,22$ до $29,84\pm 1,69$ мм рт. ст. ($p<0,05$). Авторы отметили более выраженное снижение концентрации маркеров повреждения миокарда на 3-и сут заболевания и снижение характерной гиперкоагуляции по данным тромбоэластографии у пациентов исследуемой группы. К недостаткам исследования относятся его наблюдательный характер, отсутствие оценки гемодинамики в контрольной группе и межгруппового

сравнения маркеров повреждения миокарда. Также не учитывалось влияние стандартной антикоагулянтной терапии на показатели гемостаза. Эти ограничения затрудняют оценку терапевтической эффективности метода в данной работе.

В исследовании В. И. Потиевской и соавт. [32] изучалось влияние ингаляции ксенона на сердечно-сосудистую систему. Существенных изменений на ЭКГ, включая длительность интервала QTc и процессы реполяризации, не выявлено. Увеличение QTc наблюдалось только в контрольной группе. Нарушений ритма также не зафиксировано. Анализ гемодинамических параметров показал схожее клинически незначимое снижение систолического и диастолического АД в обеих группах, без влияния на ЧСС.

Что касается кардиопротективных эффектов ксенона в рамках анестезии, то по данным крупного РКИ ($n=492$) J. Hofland и соавт. [33] анестезия ксеноном показала сопоставимый с севофлураном и более выраженный, чем у пропофола, кардиопротективный эффект при аортокоронарном шунтировании, однако клиническая значимость этих различий остается неясной.

В итоге стоит отметить, что терапия ксеноном является безопасной для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, она может быть полезной за счет снижения реперфузионного повреждения миокарда и противовоспалительных эффектов, но требуются дальнейшие РКИ с оценкой влияния на клинические исходы.

Применение ксенона в лечении аддитивных расстройств

В работах, посвященных интенсивной терапии тяжелого алкогольного и наркотического абстинентного синдрома, отражены органопротективные свойства ксенона. Так, С. А. Намумов и соавт. [34] продемонстрировали, что ингаляции ксенона снижают уровень кортизола (с $504,9\pm 35,4$ до $409,6\pm 40,0$ нмоль/л) и соматотропного гормона (с $7,15\pm 0,72$ до $1,75\pm 0,9$ нг/мл), отмечается стабилизация уровня глюкозы в крови, что свидетельствует об антистрессовом эффекте. Дополнительно наблюдалось улучшение функции печени, подтвержденное снижением активности ферментов АСТ и АЛТ. О. В. Стрепетова [35] отметила, что при алкогольной интоксикации средней и тяжелой степени ингаляции ксенона не только способствовали уменьшению гиперактивной формы делирия и его продолжительности ($6,1\pm 0,7$ дней против $8,7\pm 2,1$ дней в контрольной группе, $p=0,018$), но и привели к сокращению длительности ИВЛ. Кроме того, у пациентов, получавших ксенон, снижалась потребность в вазопрессорах и кардиотониках ($p=0,003$).

В нескольких работах выявлено более быстрое восстановление когнитивных функций при применении ксенона, что отражает его церебропротективные свойства [36–38], в работе Б. Д. Цыганкова отмечена тенденция к нормализации церебральной гемодинамики [39] у пациентов, проходивших курс ксенотерапии. Применение ксенона в качестве компонента интенсивной терапии тяжелого абстинентного синдрома сопровождалось снижением потребности в анксиолитиках и нейролептиках, способствовало снижению риска побочных эффектов стандартной терапии (нейролепсия, избыточная седация, ортостатические расстройства и т. д.) [39], при этом отмечалось значительное снижение уровня депрессии [36].

Согласно литературным данным, ксенон при аддитивных расстройствах может играть роль не только в качестве органопротективного средства, но и, блокируя NMDA-рецепторы, воздействовать на нейротрансмиттерные системы мозга, участвующие в формировании зависимого поведения [40]. Так, в исследованиях С. А. Шамова [36, 37] показано, что ингаляции ксенона не только ускоряют редукцию психопатологических симптомов у пациентов с наркотической и алкогольной зависимостью, но и способствуют снижению патологического влечения к алкоголю и наркотикам. В этих работах ксенотерапия способствовала исчезновению галлюцинаций, редуцированию бреда и нормализации сна. Пациенты отмечали снижение боли, раздражительности, тревоги и тремора. Авторы отмечают, что к 6–10 сеансу ксенотерапии у всех пациентов ($n=80$) прекращалось влечение к наркотику, а в группе контроля ($n=35$) влечение, к 11–15-му дню, сохранялось у 71,4% пациентов [34]. Более быстрая редукция влечения к алкоголю, восстановление сна, снижение тревоги и нормализация настроения в группе ксенона, по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), отмечена также в работе А. В. Кузнецова и соавт. [39].

Хотя авторы исследований отражают эффективность ксенона при опиийной и алкогольной зависимости [34–39, 41], при подробном анализе выявляется ряд методологических ограничений (отсутствие рандомизации, сравнения групп, детального анализа размера эффекта), снижающих достоверность сделанных выводов. Требуются дополнительные РКИ более высокого качества.

Применение ксенона в лечении невротических расстройств

Невротические расстройства характеризуются хроническими и рецидивирующими проявлениями тревоги, стресса и эмоциональной нестабильности. Лекарственные препараты,

используемые для их лечения (антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотические средства), обладают нежелательными эффектами, поэтому интерес вызывает применение альтернативных методов, в том числе ксенотерапии.

В исследовании А. Dobrovolsky и соавт. [42] изучалась эффективность ксенона при паническом расстройстве (ПР). Пациенты были разделены на группы: с ПР ($n=42$) и с ПР и сопутствующими психическими расстройствами ($n=39$), основную долю которых составляла депрессия. Всем пациентам проводились ингаляции ксенона (15–30%) — 6–7 процедур. Авторы отметили в обеих группах исходно высокий уровень тревоги (72,7 и 64,1) по шкале SAS, через месяц оценка составила 36,5 и 46,8 баллов соответственно, эффект снижения тревоги сохранялся на том же уровне при оценке через 6 мес. При оценке тревоги по HADS_T исходно «клинически выраженная тревога» (17,7 и 19,0 баллов) к концу лечения достигла нормы. При оценке депрессии по HADS_D частота регистрации «клинической депрессии» в группе 2 снизилась с 92,3 до 46,2%. Субъективно 52,4% пациентов первой и 12,8% второй группы отметили улучшение по Шкале общего клинического впечатления (CGI). Авторы отмечают, что для определения места ксенона в лечении панического расстройства необходимы дополнительные РКИ, сравнивающие ксенотерапию с традиционными психотропными препаратами.

В исследовании Т. С. Сабининой и соавт. [43] изучался эффект ксенона при лечении 7 детей с тяжелой травмой (5 после теракта, 2 с укусами собак), имевших некупируемую боль и острое стрессовое расстройство (ОСР). Ингаляции ксеноно-кислородной смеси (15–30%) проводились на 13–14 сут по 15–20 мин., курсом 3–12 процедур. Во время ингаляций было отмечено снижение BIS-индекса с 95,5 до 86,5 ЕД, показателей по шкале Ramsay с 5,5 до 2,7 баллов, интенсивности боли с 4,1 до 1,1 баллов ($p<0,05$). После 2 сеансов вдвое сократился прием анальгетиков. Для купирования боли требовалось 5 сеансов, фантомных болей — 12, нарушений сна — 3. Авторы делают вывод о высокой эффективности ксенотерапии с целью купирования стойкого болевого синдрома и ОСР при тяжелой травме у детей, но, к сожалению, не проводилось сравнения с группой стандартной терапии, в связи с чем невозможно оценить размер эффекта.

Ранняя терапия ОСР необходима для предотвращения развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), который диагностируется, если симптомы сохраняются более 4 нед. после травматического события. Симптомы ПТСР могут длиться месяцы или даже годы и включают в себя повторные воспоминания о событии, избегание напоминаний о травме,

негативные изменения мышления и настроения, а также повышенную возбудимость [44].

В исследовании Т. В. Игошиной и соавт. [45–47] изучалась эффективность ксенонотерапии при невротических расстройствах у 40 мужчин (30–42 лет) с экстремальными профессиями. Контрольная группа ($n=20$) получала стандартную терапию (психотерапия, физиотерапия, ноотропы, антидепрессанты, бензодиазепины). В экспериментальной группе ($n=20$) дополнительно проводили 10 сеансов ингаляции ксенона (20–30%, 10–30 мин.). В группе воздействия отмечалось восстановление альфаритма ЭЭГ и снижение медленноволновой активности, указывающее на нормализацию мозговых функций. Наблюдалось достоверное снижение показателей по шкалам оценки соматических жалоб (GBB) на 66%, тревоги (HARS) — на 70% и депрессии (BDI) — на 55% по сравнению с исходными показателями ($p<0,05$). В контрольной группе улучшение было менее выраженным — 35, 26 и 30%, соответственно. Субъективное улучшение пациенты отмечали после 3–4 процедуры.

В исследовании Ф. М. Шветского с соавт. [48] изучалось влияние ксенонотерапии на стресс у врачей анестезиологов-реаниматологов после ночного дежурства ($n=30$). После 3-минутной ингаляции 30% смеси ксенона отмечалось снижение уровня тревожности по тесту Спилберга: у 50% врачей со средним уровнем тревожности — с $37,5\pm 1,4$ до $30,0\pm 2,3$ баллов ($p<0,05$), у 17% с высоким уровнем — с $45,0\pm 2,2$ до $39,0\pm 1,4$ баллов. Выявлялись значимые изменения параметров variability ритма сердца (увеличение SDNN, RMSSD, pNN50), отражающие повышение парасимпатической активности. Значимых изменений концентрации гормонов стресса после ксенонотерапии не наблюдалось из-за их изначально невысокого уровня.

Экспериментальные данные [49] и проведенные клинические исследования отражают возможности применения ксенонотерапии в лечении панических, стрессовых и посттравматических расстройств, тревоги и депрессии, но отсутствие РКИ, посвященных этой тематике, ограничивает выводы об эффективности ксенона.

Терапевтическое применение ксенона в онкологии

Улучшению качества жизни онкологических больных, особенно в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, способствует «поддерживающая терапия», направленная на профилактику и лечение болевого синдрома, тошноты и рвоты, желудочно-кишечных осложнений, психоэмоциональной коррекции и т. д. Применение ксенона может способство-

вать расширению возможностей поддерживающей терапии.

Эффекты ксенона при токсическом действии химиопрепаратов изучались Л. Л. Николаевым с коллегами [50]. Пациентки с раком молочной железы, получавшие высокодозную химиотерапию, были разделены на две группы. Контрольной группе ($n=36$) назначалась стандартная терапия с антиэметиками. Основной группе ($n=40$) дополнительно проводились ингаляции ксенона в концентрации 30% на протяжении курсов химиотерапии. В группе ксенона острая рвота наблюдалась у 5% больных против 16–47% в контрольной ($p<0,001$). Частота отсроченной рвоты различалась только на 4-м курсе (45 против 58%, $p<0,001$). Рвота ожидания была реже у получающих ксенон — 22% против 72% ($p<0,001$). Большинство пациенток основной группы отметили отсутствие влияния тошноты и рвоты на повседневную жизнь по опроснику FLIE ($p<0,001$). Общее состояние по шкале Карновского составило 94% в основной группе и 67% — в контрольной.

Ю. С. Сидоренко и соавт. [51] изучали влияние ингаляций ксенона на проявления посткастрационного синдрома (ПКС). ПКС развивается у женщин после хирургической или медикаментозной кастрации из-за снижения уровня эстрогенов и проявляется раздражительностью, депрессией и тревожностью. Исследование включало 30 пациенток репродуктивного возраста ($39,4\pm 3,7$ лет) с местно-распространенным раком шейки матки. С третьих суток после экстирпации матки проводился пятидневный курс ингаляций ксенона с повышением концентрации от 15–16 до 20–22% и уменьшением экспозиции с 20 до 10 мин. ЭЭГ показала нормализацию корковой активности мозга. Нейропсихологическое тестирование выявило снижение тревожности, утомляемости, улучшение сна и работоспособности у 82–98% пациенток.

Схожее влияние ксенона на психоэмоциональное состояние пациенток с впервые выявленным раком молочной железы отражено в исследовании Д. А. Розенко и соавт. [52]. После мастэктомии пациенткам основной группы ($n=30$) проводились пятидневные ингаляции ксенона. Контрольная группа ($n=30$) получала стандартную терапию. На десятые сутки по опросникам ESAS и MOS-SF-36 в группе ксенона отмечалось улучшение самочувствия в 2,6 раза, снижение подавленности в 2,3 раза, тревожности в 1,9 раза ($p<0,05$). Показатели физического ($89,2\pm 2,2\%$) и психического здоровья ($81,2\pm 3,2\%$) были достоверно выше, чем в группе контроля ($70,7\pm 1,7$ и $75,3\pm 1,5\%$, $p<0,05$). ЭЭГ показала снижение мощности бета-ритма, увеличение медленных ритмов и прирост альфа-ритма, что

указывало на снижение психологической напряженности.

Высокий анальгетический потенциал ксенона позволяет использовать его при болезненных процедурах, не требующих глубокой седации (например, эндоскопических и стоматологических вмешательствах) [53, 54]. Стоит рассматривать ингаляционный ксенон как перспективный компонент мультимодальной анальгезии. Так, в описанной выше работе Т. С. Сабининой [43], ингаляции ксенона способствовали купированию стойкого болевого синдрома у пациентов с тяжелой травмой.

Влияние ксенона на качество обезболивания у онкологических пациентов изучено в работах В. И. Потиевской [55, 32, 56]. В РКИ 2021 [55] и 2023 гг. [56] исследовали его влияние на острую послеоперационную боль. Пациентам после абдоминальных онкохирургических вмешательств ($n=31$) проводились ингаляции 25±5% смеси ксенона в течение 10 мин. Группа плацебо ($n=29$) получала 50% кислород. Выявлялось снижение интенсивности боли по ВАШ сразу после ингаляции и через 30 мин. у 90,3% ($p<0,01$) и 80,6% ($p<0,05$) пациентов против 37,9 и 27,4% соответственно в группе плацебо. Продолжительность анальгезии была выше в группе ксенона: 5 (4–8,75) ч против 1 (0–3) ч, $p=0,0003$. По данным электронейростимуляции отмечалось увеличение болевого порога сразу после ингаляции ($p<0,01$) и через 30 мин. после нее ($p<0,05$). Пуриллометрия выявила корреляции между активностью вегетативной нервной системы и выраженностью болевого синдрома, что указывало на модулирующее влияние ксенотерапии.

Важную роль в формировании хронического болевого синдрома играют воспалительные процессы и сенситизация нейронов центральной нервной системы, проявляющиеся их повышенной чувствительностью и возбудимостью [57]. В исследовании на добровольцах [58] показано, что ксенон подавляет усиление активности в сенсомоторных и инсулярных областях мозга, наблюдаемое при повторной болевой стимуляции, таким образом препятствуя процессу формирования хронической боли.

Так, в РКИ В. И. Потиевской и соавт. [32] было включено 95 онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. В группе воздействия ($n=48$) проводилось 7 сеансов ингаляции 50% смеси ксенона. Фиксировалось статистически значимое снижение боли по НОШ с 50 (40; 60) до 40 (25; 50) баллов ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе изменений не наблюдалось.

Более крупное исследование использования ксенона при хронической боли проведено Г. Р. Абузаровой и соавт. [59]. В РКИ включили

131 онкологического пациента с хроническим болевым синдромом средней и высокой интенсивности. Группа исследования ($n=66$) получала стандартную терапию и 30-минутные ингаляции 50% ксенона в течение 7 дней. Через 30 мин. после ингаляции медиана снижения боли по НОШ в основной группе составила 19,0 мм, а в группе плацебо — 4,0 мм ($p<0,001$). Через 2 нед. после курса различия сохранялись: 15,00 мм против 0,00 мм, соответственно ($p<0,001$). Отмечалось снижение суточной дозы тиамазола с 210,9±31,3 до 150,1±28,3 мг в основной группе. Нежелательные явления легкой степени наблюдались у 7 пациентов (5,3%), преимущественно тошнота/рвота — у 5, на головокружение, повышенную сонливость и боль пожаловался 1 пациент.

Таким образом, применение ксенона в комплексном лечении онкологических пациентов потенциально способствует повышению качества жизни за счет уменьшения проявлений тошноты и рвоты при проведении химиотерапии, коррекции психоэмоционального состояния, острой боли при лечении хронического болевого синдрома, однако требуется больше работ, посвященных этим вопросам. Потенциальная стимуляция гемопоза [60] и описанные органопротективные свойства ксенона могут снизить повреждающие эффекты лучевой и химиотерапии, однако это также требует дополнительного изучения.

Терапевтическое применение ксенона при легочной патологии

Ксенон — наиболее плотный из газов, его ингаляции могут повышать сопротивление дыхательных путей, однако исследование у добровольцев не выявило влияния высококонцентрированной смеси ксенона с кислородом на податливость респираторной системы и транспульмональный градиент [61]. В связи с этим ингаляции ксенона относительно безопасны и могут быть рассмотрены в качестве терапевтического средства при различной воспалительной патологии легких, но могут усугубить течение заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией.

К сожалению, проведенных РКИ в этой области нет. В. В. Удут и соавт. [62] описали применение курса ксенотерапии у пациента с ОРДС при COVID-19. После ингаляций 70% ксеноном в течение 5 дней отмечено снижение ЧСС, ЧДД и увеличение SpO_2 . Лабораторно наблюдалось снижение маркеров воспаления: С-реактивного белка со 102,1 до 11,37 мг/л, D-димера с 620 до 460 нг/мл, лейкоцитов с 14 до $6,4 \times 10^9$ /л. По данным КТ площадь повреждения легких уменьшилась с 45 до 15%. Дальнейшие

исследования этих авторов на экспериментальных моделях выявили механизмы действия ксенона: противовоспалительный, ангиопротективный эффекты, коррекция гемостаза и восстановление активности сурфактанта [63–65].

Заключение

Анализ литературы показывает, что ингаляционное применение ксенона обладает значительным терапевтическим потенциалом в различных областях медицины, включая нейропротекцию, кардиопротекцию, онкологию и даже легочную патологию, лечение аддитивных и невротических расстройств (таблица). Однако, несмотря на то, что первые клинические исследования ксенона появились более 30 лет назад, текущее количество публикаций высокого качества, основанных на рандомизиро-

ванных контролируемых исследованиях (РКИ), остается ограниченным. На данный момент проведено всего 12 РКИ и 8 проспективных контролируемых исследований (без указаний на рандомизацию), охватывающих различные медицинские направления. При этом многие из них характеризуются небольшими объемами выборки и высоким риском систематической ошибки. Это ограничивает возможность делать окончательные выводы о клинической эффективности метода. Для более полной оценки силы терапевтического эффекта ксенона, его влияния на долгосрочные клинические исходы требуются дальнейшие крупномасштабные рандомизированные клинические испытания, результаты которых могут существенно расширить наши представления о возможностях ксеноно-терапии.

Таблица. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.

Исследование	Дизайн*	Диагноз	Воздействие	Основные эффекты ксенона
Терапевтическое применение ксенона с целью нейропротекции				
Azzopardi D., 2013 [17]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =14	Перинатальная энцефалопатия	30% ксенона, 24 ч	Антиконвульсантный эффект
Dingley J., 2014 [18]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =14	Перинатальная энцефалопатия	25–50% ксенона, 3–18 ч	Антиконвульсантный эффект
Azzopardi D., 2016 [20]	РКИ, <i>n</i> =92	Перинатальная энцефалопатия	30% ксенона, 24 ч	Не оказал значимого влияния на повреждение мозга
Laitio R., 2016 (XeHypotheCA Trial) [16]	РКИ, <i>n</i> =110	Внегоспитальная кровообращения	40% ксенона, 24 ч	Снижение повреждения белого вещества мозга, 6-месячная летальность ниже (<i>p</i> =0,053)
Лазарев В. В., 2019 [19]	Клинический случай, <i>n</i> =1	Рефрактерный эпилептический статус	60% ксенона	Антиконвульсантный эффект
Гребенчиков О. А., 2022 [21]	РКИ, <i>n</i> =24	Ишемический инсульт	40% ксенона, 6 ч	Улучшение сознания (ШКГ, FOUR), снижение неврологического дефицита (NIHSS)
Шпичко А. И., 2023 [22, 23]	РКИ, <i>n</i> =24	Хроническое нарушение сознания, последствия тяжелой ЧМТ	30% ксенона, 30 мин., 7 дней	Восстановление сознания (CRS-R), повышение BDNF (маркер нейрональной регенерации)
Терапевтическое применение ксенона с целью кардиопротекции				
Молчанов И. В., 2012 [31]	Проспективное контролируемое**, <i>n</i> =35	ОКС	25–50% ксенона, 20–40 мин., 3–5 сут	Снижение маркеров повреждения миокарда, улучшение гемодинамики
Arola O., 2013 [14]	РКИ, <i>n</i> =36	Внегоспитальная остановка кровообращения	40% ксенона, 24 ч	Снижение тропонина Т через 72 ч
Arola O., 2017 (XeHypotheCA Trial) [15]	РКИ, <i>n</i> =110	Внегоспитальная остановка кровообращения	40% ксенона, 24 ч	Снижение тропонина Т через 72 ч
Saraste A., 2021 [30]	РКИ, <i>n</i> =38	Внегоспитальная остановка кровообращения	40% ксенона, 24 ч	Увеличение фракции выброса ЛЖ, улучшение систолической деформации
Применение ксенона в лечении аддитивных расстройств.				
Наумов С. А., 2002 [34]	Проспективное сравнительное, <i>n</i> =30	Опийная наркомания, острый абстинентный синдром	50% ксенона, 2–3 мин., 17 сеансов (7 дней)	Снижение кортизола, СТГ, глюкозы, активности аминотрансфераз; повышение ТТГ и тироксина; купирование абстиненции
Шамов С. А., 2006 [36]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =80	Опийный абстинентный синдром	50% ксенона, 40 мин., 9–10 сеансов	Обезболивание, снижение аффективных, астенических и поведенческих расстройств, улучшение психоэмоционального состояния

Продолжение табл. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.

Исследование	Дизайн*	Диагноз	Воздействие	Основные эффекты ксенона
Шамов С. А., 2007 [37]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =101	Острая энцефалопатия у пациентов с зависимостью от ПАВ	50% ксенона, 7–10 сеансов, 5 дней	Быстрая редукция психических и соматовегетативных нарушений, отсутствие негативного влияния на гемодинамику и дыхание
Кузнецов А. В., 2007 [41]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =138	Алкогольный абстинентный синдром	Субанестетические дозы ксенона, частота сеансов определялась по симптоматике	Снижение влечения к алкоголю, более ранняя редукция симптомов абстиненции, улучшение когнитивных функций
Цыганков Б. Д., 2013 [39]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =120	Алкогольная и опиоидная зависимость, абстинентный синдром, энцефалопатии различного генеза	33% ксенона (Хе: О ₂ =1:2), 5–7 мин., 7–12 сеансов, 5 дней	Снижение тревожности, депрессии, когнитивных расстройств, улучшение показателей ЭЭГ и РЭГ, нормализация церебральной гемодинамики, снижение потребности в наркотических анальгетиках и транквилизаторах
Уткин С. И., 2014 [38]	Проспективное сравнительное, <i>n</i> =78	Опийный абстинентный синдром	25% ксенона, 10 сут по 20 мин.	Снижение выраженности абстинентных симптомов, отсутствие психофармакологических побочных эффектов
Стрепетова О. В., 2014 [35]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =137	Алкогольные расстройства: абстинентный синдром, делирий, кома	25–30% ксенона, 10–15 мин, 6 дней	Уменьшение доз седативных препаратов, снижение частоты осложнений (делирий, кома), ускоренное восстановление сознания, улучшение когнитивных функций
Применение ксенона в лечении невротических расстройств				
Игошина Т. В., 2013–2014 [45, 46]	Проспективное контролируемое, <i>n</i> =40	Невротические расстройства у лиц опасных профессий	20–30% ксенона, 10–30 мин., 10 сеансов	Снижение тревоги, депрессии, улучшение ЭЭГ-показателей
Шветский Ф. М., 2016 [48]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =30	Хронический стресс и утомление у врачей анестезиологов-реаниматологов	70% ксенона, 3 мин., поток 3,5–5,5 л/мин	Снижение уровня тревожности, улучшение показателей вариабельности сердечного ритма, увеличение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, улучшение качества сна
Добровольский А., 2017 [42]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =81	Паническое расстройство	15–30% ксенона, 6–7 сеансов	Снижение тревоги по шкалам SAS, HADS-T
Сабина Т. С., 2019 [43]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =7	Тяжелая травма, острое стрессовое расстройство, стойкий болевой синдром	15–30% ксенона, 15–20 мин., курс 3–12 сеансов	Снижение острой боли, улучшение сна, редукция ОЦР, купирование фантомных болей, нормализация психоэмоционального состояния
Терапевтическое применение ксенона в онкологии				
Николаев Л. Л., 2014 [50]	РКИ, <i>n</i> =76	Рак молочной железы, химиотерапия	30% ксенона, 30–40 мин. во время сеансов химиотерапии	Снижение частоты острой тошноты и рвоты, снижение рвоты ожидания, улучшение качества жизни
Сидоренко Ю. С., 2019 [51]	Проспективное неконтролируемое, <i>n</i> =30	Рак шейки матки, посткастрационный синдром	12–22% ксенона, 10–20 мин., 5 процедур через день	Нормализация по данным ЭЭГ, снижение тревожности, депрессии, утомляемости, улучшение сна, аппетита, работоспособности, повышение активности и оптимизма
Розенко Д. А., 2021 [52]	РКИ, <i>n</i> =60	Рак молочной железы, хирургическое лечение	15–22% ксенона, 10–25 мин., 5 процедур	Снижение подавленности, тревожности, слабости, нарушений сна; нормализация ЭЭГ
Потиевская В. И., 2022 [32]	РКИ, <i>n</i> =95	Хронический болевой синдром у онкологических пациентов	50% ксенона, 8–10 мин., 7 сеансов	Снижение интенсивности хронической боли, отсутствие значимого влияния на сердечно-сосудистую систему
Потиевская В. И., 2021, 2023 [55, 56]	РКИ, <i>n</i> =60	Острая послеоперационная боль у онкологических пациентов	25% ксенона, 10 мин.	Снижение интенсивности боли по ВАШ, увеличение порога болевой чувствительности, уменьшение потребности в анальгетиках

Продолжение табл. Клиническое применение ингаляционного ксенона в субанестетических дозировках.

Исследование	Дизайн*	Диагноз	Воздействие	Основные эффекты ксенона
Абузарова Г. Р., 2020 [59]	РКИ, n=131	Хроническая боль у онкологических пациентов	50% ксенона, 8–9 мин., 7 процедур	Снижение интенсивности хронической боли, снижение суточной потребности в трамадоле и НПВП
Терапевтическое применение ксенона при легочной патологии				
Удуд В. В., 2021 [62]	Клинический случай, n=1	ОДН и нейро-психическое расстройство при COVID-19	70% ксенона, 1 мин., 1 раз в день, курс 5 дней	Увеличение сатурации, снижение одышки, нормализация дыхательного ритма, уменьшение тревожности, депрессии и бессонницы, улучшение структуры легочной ткани по данным КТ

Примечание.* — во многих публикациях не указан дизайн, в таком случае тип исследования указали на основе описания исследования; ** — в исследовании описана группа сравнения, но не проведено межгрупповое сравнение по основным контрольным точкам.

Литература

- 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*. 2018; 97 (20): e10758. DOI: 10.1097/MD.00000000000010758. PMID: 29768360.
- Law L. S. C., Lo E. A. G., Gan T. J. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg.* 2016; 122 (3): 678. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000914. PMID: 26273750.
- Hou B., Li F., Ou S., Yang L., Zhou S. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2016; 29: 65–74. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.10.018. PMID: 26897451.
- Лисиченко И. А., Гусаров В. Г. Выбор метода анестезиологического обеспечения у пациентов пожилого и старческого возраста при ортопедических вмешательствах (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 45–58.
- De Deken J., Rex S., Monbaliu D., Pirenne J., Jochmans I. The Efficacy of Noble Gases in the Attenuation of Ischemia Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (9): e886–e896. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001717. PMID: 27071065.
- McGuigan S., Marie D. J., O'Bryan L. J., Flores F J., Evered L., Silbert B., Scott D. A. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1225191. DOI: 10.3389/fnins.2023.1225191.
- Anna R., Rolf R., Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *ICMx*. 2020; 8 (1): 11. DOI: 10.1186/s40635-020-0294-6. PMID: 32096000.
- Liang M., Ahmad F, Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2022; 129 (2): 200–218. DOI: 10.1016/j.bja.2022.04.016. PMID: 35688658.
- Ершов А. В., Крюков И. А., Антонова В. В., Баева А. А. Влияние ксенона на активность глико-ген-синтазы киназы-3β в перифокальной зоне ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 60–67. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2274>
- Рылова А. В., Беляев А. Ю., Лубнин А. Ю. Влияние ксенона на мозговой кровоток у нейрохирургических пациентов без внутричерепной гипертензии. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; (4): 4–9.
- Рылова А. В., Гаврилов А. Г., Лубнин А. Ю., Потапов А. А. Внутричерепное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов во время анестезии ксеноном. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (4): 19–25.
- Васильев С. В., Владимиров С. А. Критерии безопасности воздействия субнаркологических доз ксенона на церебральную гемодинамику у пациентов с ишемическими поражениями ЦНС. *J. Siberian Med. Sci.* 2014; (6): 41.
- Marion D. W., Crosby K. The Effect of Stable Xenon on ICP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991; 11 (2): 347–350. DOI: 10.1038/jcbfm.1991.69. PMID: 1997507.
- Arola O. J., Laitio R. M., Roine R. O., Grönlund J., Saraste A., Pietilä M., Airaksinen J., Perttilä J., Scheinin H., Olkkola K. T., Maze M., Laitio T. T. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2116–2124. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a4337. PMID: 23896830.
- Arola O., Saraste A., 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. Inhaled xenon attenuates myocardial damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: the xe-hypotheca trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (21): 2652–2660. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1088. PMID: 29169472.
- 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. DOI: 10.1001/jama.2016.1933. PMID: 26978207.
- Azzopardi D., Robertson N. J., Kapetanakis A., Griffiths J., Rennie J. M., Mathieson S. R., Edwards A. D. Anticonvulsant effect of xenon on neonatal asphyxial seizures. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98 (5): F437–F439. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303786. PMID: 23572341.
- Dingley J., Tooley J., Liu X., Scull-Brown E., Elstad M., Chakkarapani E., Sabir H., Thoresen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014; 133 (5): 809–818. DOI: 10.1542/peds.2013-0787. PMID: 24777219.
- Lazarev V. V., Golubev B. I., Brusov G. P., Tsyplin L. E. Xenon in the treatment of super-refractory status epilepticus. Case report. *Ann. Crit. Care*. 2019; (4): 123–127. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-123-127.
- Azzopardi D., Robertson N. J., Bainbridge A., Cady E., Charles-Edwards G., Deierl A., Fagiolo G., Franks N. P., Griffiths J., Hajnal J., Juszcak E., Kapetanakis B., Linsell L., Maze M., Omar O., Strohm B., Tusor N., Edwards A. D. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe):

- a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (2): 145–153. DOI: 10.1016/s1474-4422 (15)00347-6. PMID: 26708675.
21. Гребенчиков О. А., Евсеев А. К., Кулабухов В. В., Кузовлев А. Н., Петриков С. С., Рамазанов Г. Р., Хусаинов Ш. Ж., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Шпичко А. И. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 561–572. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-561-572.
 22. Шпичко А. И., Кузовлев А. Н., Черпаков Р. А., Шпичко Н. П., Гребенчиков О. А., Евсеев А. К., Шабанов А. К., Петриков С. С. Новая стратегия лечения пациентов с длительным нарушением сознания с применением ксенона. Проспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022; 11 (4): 592–599. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-4-592-599.
 23. Шпичко А. И., Черпаков Р. А., Шабанов А. К., Евсеев А. К., Горончаровская И. В., Гребенчиков О. А. Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления. Проспективное пилотное исследование. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023; 12 (2): 250–258. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-2-250-258.
 24. Mochalova E. G., Legostaeva L. A., Zimin A. A., Yusupova D. G., Sergeev D. V., Ryabinkina Y. V., Bodien Y., Suponeva N. A., Piradov M. A. The Russian version of Coma Recovery Scale-revised — a standardized method for assessment of patients with disorders of consciousness. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2018; 118 (3): 25. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-3. PMID: 29798977.
 25. Yang Y. S., Wu S. H., Chen W. C., Pei M. Q., Liu Y. B., Liu C. Y., Lin S., He H. F. Effects of xenon anesthesia on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2023; 23 (1): 366. DOI: 10.1186/s12871-023-02316-5. PMID: 37946114.
 26. Белкин А. А., Зислин Б. Д., Аврамченко А. А., Алашеев А. М., Сельский Д. В., Громов В. С., Доманский Д. С., Инюшкин С. Н., Почепко Д. В., Рудник Е. И., Солдатов А. С. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейрореаниматологии. *Анестезиология и реаниматология.* 2008; (2): 4–8.
 27. Laaksonen M., Rinne J., Rahi M., Posti J. P., Laitio R., Kivelev J., Saarenpää I., Laukka D., Frösen J., Ronkainen A., Bendel S., Långsjö J., Ala-Peijari M., Saunavaara J., Parkkola R., Nyman M., Martikainen I. K., Dickens A. M., Rinne J., Valtonen M., Saari T. I., Koivisto T., Bendel P., Roine T., Saraste A., Vahlberg T., Tanttari J., Laitio T. Effect of xenon on brain injury, neurological outcome, and survival in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage — study protocol for a randomized clinical trial. *Trials.* 2023; 24 (1): 417. DOI: 10.1186/s13063-023-07432-8. PMID: 37337295.
 28. Hecker K. E., Horn N., Baumert J. H., Reyle-Hahn S. M., Heussen N., Rossaint R. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon in intubated swine. *Br. J. Anaesth.* 2004; 92 (3): 421–424. DOI: 10.1093/bja/ae077. PMID: 14742330.
 29. Koblín D. D., Fang Z., Eger E. I., Laster M. J., Gong D., Ionescu P., Halsey M. J., Trudell J. R. Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers (nonanesthetics). *Anesth. Analg.* 1998; 87 (2): 419–424. DOI: 10.1213/00000539-199808000-00035.
 30. 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.
 31. Молчанов И. В., Потиевская В. И., Пулина Н. Н., Шебзухова Е. Х. Лечение больных с острым коронарным синдромом ингаляциями ксенона. *ДокторРу.* 2012; 10 (78): 35–40.
 32. Potievskaya V. I., Abuzarova G. R., Sarmanaeva R. R., Loboda A. V., Potievskiy M. B., Kuznetsov S. V., Kaprin A. D. Effect of xenon-oxygen inhalations on functional status of cardiovascular system in oncological patients suffering chronic pain syndrome. *Issled Prakt Med (Print).* 2022; 9 (3): 52–66. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-4.
 33. Hofland J., Ouattara A., Fellahi J. L., Gruenewald M., Hazebroucq J., Ecoffey C., Joseph P., Heringlake M., Steib A., Coburn M., Amour J., Rozec B., Liefde I., Meybohm P., Preckel B., Hanouz J. L., Tritapepe L., Tonner P., Benhaoua H., Roesner J. P., Bein B. Effect of xenon anesthesia compared to sevoflurane and total intravenous anesthesia for coronary artery bypass graft surgery on postoperative cardiac troponin release. *Anesthesiology.* 2017; 127 (6): 918–933. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001873.
 34. Наумов С. А., Шписман М. Н., Наумов А. В., Лукинов А. В., Тулицын М. В., Вовк С. М. Роль ксенона в лечении опиоидной наркомании. *Вопросы наркологии.* 2002; (6): 13–17.
 35. Стрелетова О. В. Успешный опыт применения ксенона в комплексе интенсивного лечения алкогольных расстройств. *Медицина неотложных состояний.* 2014; 7 (62): 88–94.
 36. Шапов С. А., Цыганков Б. Д., Доненко В. Е., Клячин А. И., Тюнева А. И. Использование ксенона для купирования острого абстинентного синдрома при лечении больных наркотической зависимостью. *Наркология.* 2006; 5 (6): 46–52.
 37. Шапов С. А., Давлетов Л. А., Цыганков Д. Б., Шуляк Ю. А. Применение ксенона в комплексном лечении психических и соматоневрологических расстройств при острой энцефалопатии у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. *Наркология.* 2007; 6 (1): 38–44.
 38. Уткин С. И., Атамуратов И. Б., Винникова М. А., Захаров М. В., Деревлев Н. Н., Литвинская И. И., Вишневецкий С. А., Потапов А. В., Потапов С. В. Ксенон в терапии опиоидного абстинентного синдрома. *Вопросы наркологии.* 2014; (4): 13–28.
 39. Tzigankov B. D., Shamov S. A., Rykhletskiy P. Z., Davletov L. A. The possibilities of xenon application in complex therapy of psycho-pathologic disorders in patients of narcologic profile. *Russ. Med. J.* 2013; 19 (4): 11–14. DOI: 10.17816/rmj38066.
 40. Fluyau D., Revadigar N., Pierre C. G. Clinical benefits and risks of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to treat severe opioid use disorder: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2020; 208: 107845. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107845. PMID: 31978670.
 41. Кузнецов А. В., Шапов С. А., Цыганков Д. Б. Опыт применения лечебного ксенонового наркоза в комплексной терапии больных алкогольной зависимостью в период абстинентных и постабстинентных расстройств. *Российский медицинский журнал.* 2007; (6): 19–22.
 42. Dobrovolsky A., Ichim T. E., Ma D., Kesari S., Bogin V. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 137. DOI: 10.1186/s12967-017-1237-1. PMID: 28610592.
 43. Sabinina T. S., Bagaev V. G., Amcheslavsky V. G., et al. First experience with xenon in treatment of severe trauma in children. *Medicinskij alfavit.* 2019; 2 (31): 41–45. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-31 (406)-41-45.
 44. Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П., Радионова Д. С. Основные подходы к диагностике и терапии посттравматического стрессового расстройства. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* 2022; 56 (4): 107–111. DOI: 10.31363/2313-7053-2022-4-107-111.
 45. Игошина Т. В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субна-

- котических доз ксенона в условиях санатория. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013; (4): 37–42.
46. Игошина Т. В., Котровская Т. И., Бубеев Ю. А., Счастливец Д. В., Потапов А. В. Применение ингаляции субнаротических доз ксенона в санаторном лечении посттравматических стрессовых расстройств. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014; 48 (5): 58–63.
 47. Бубеев Ю. А., Игошина Т. В., Котровская Т. И. Коррекция связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий в условиях клинического санатория. *Экстремальная деятельность человека*. 2016; (3): 25–30.
 48. Шветский Ф. М., Потиевская В. И., Смольников П. В., Чижов А. Я. Коррекция функционального состояния врачей анестезиологов-реаниматологов ингаляциями ксенона. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2016; (4): 96–104.
 49. Стряпко Н. В., Сазонтова Т. Г., Потиевская В. И., Хайруллина А. А., Вдовина И. Б., Куликов А. Н., Архипенко Ю. В., Молчанов И. В. Адаптационный эффект многократного применения ксенона. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (2): 50–56.
 50. Николаев Л. Л., Петрова М. В., Болихова Н. А., Добровольская Н. Ю., Потапов А. В. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; (57): 6–9.
 51. Сидоренко Ю. С., Кит О. И., Попова Н. Н., Арапова Ю. Ю., Шихлярова А. И., Моисеенко Т. И., Меньшичина А. П., Ващенко Л. Н., Расторгуев Э. Е., Попов И. А., Гончарова А. С. Роль ЦИС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенотерапии. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (5): 708–714.
 52. Розенко Д. А., Шихлярова А. И., Ващенко Л. Н., Попова Н. Н., Арапова Ю. Ю., Арджа А. Ю., Коробов А. А. Нейропсихологические особенности пациенток репродуктивного возраста с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения с применением ксенон-кислородной терапии. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8 (3): 10–20. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-1.
 53. Потиевская В. И., Шветский Ф. М. Процедура седация ксеноном при диагностической эзофагогастро-дуоденоскопии. *Вестник интенсивной терапии*. 2017; (4): 42–46.
 54. Давыдова Н. С., Наумов С. А., Костромитина Г. Г., Соболева Г. В., Еремин В. С., Рабинович С. А., Бабилов А. С. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике. *Поликлиника*. 2013; (5–2): 48–51.
 55. Potievskaya V. I., Shvetskiy F. M., Sidorov D. V., Lozhkin M. V., Potievskiy M. B., Abuzarova G. R., Sarmanaeva R. R., Kuznetsov S. V., Alekseeva G. S. Assessment of xenon effect on postoperative pain syndrome severity in oncological patients: a randomized study. *Ann. Crit. Care*. 2021; (3): 140–150. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-140-150.
 56. Potievskaya V. I., Shvetskiy F. M., Varchenko N. N., Gankin K. A., Potievskiy M. B., Alekseeva G. S., Khorovyan A. M. Effect of xenon-oxygen inhalations on psychovegetative component of pain syndrome after abdominal surgery in cancer patients. *Russ. J. Anaesthesiol. Reanimatol.* 2023; (4): 56. DOI: 10.17116/anaesthesiology202304156.
 57. Овечкин А. М. Хронический послеоперационный болевой синдром — подводный камень современной хирургии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (1): 5–18.
 58. Adolph O., Köster S., Georgieff M., Bäder S., Föhr K. J., Kammer T., Herrnberger B., Grön G. Xenon-induced changes in CNS sensitization to pain. *NeuroImage*. 2010; 49 (1): 720–730. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.034. PMID: 19703572.
 59. Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э., Сарманаева Р. Р., Кузнецов С. В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ингаляций ксенона в терапии хронической боли в онкологии. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2020; (4): 48–57.
 60. Stoppe C., Ney J., Brenke M., Goetzenich A., Emontz pohl C., Schälte G., Grottko O., Moeller M., Rössaint R., Coburn M. Sub-anesthetic Xenon Increases Erythropoietin Levels in Humans: A Randomized Controlled Trial. *Sports Med.* 2016; 46 (11): 1753–1766. DOI: 10.1007/s40279-016-0505-1. PMID: 26939898.
 61. Schaefer M. S., Treschan T. A., Gauch J., Neukirchen M., Kienbaum P. Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs. *Br. J. Anaesth.* 2018; 120 (6): 1394–1400. DOI: 10.1016/j.bja.2018.02.064. PMID: 29793604.
 62. Udut V. V., Naumov S. A., Evtushenko D. N., Udut E. V., Naumov S. S., Zyuz'kov G. N. A case of xenon inhalation therapy for respiratory failure and neuropsychiatric disorders associated with COVID-19. *EXCLI J.* 2021; 20: 1517. DOI: 10.17179/excli2021-4316. PMID: 34924901.
 63. Udut V. V., Naumov S. A., Udut E. V., Naumov S. S., Evtushenko D. N., Chumakova O. N., Zyuz'kov G. N. Mechanisms of the Effects of Short-Term Inhalations of Xe and O₂ Gas Mixture in the Rehabilitation of Post-COVID Ventilation Failure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 172 (3): 364–367. DOI: 10.1007/s10517-022-05393-7. PMID: 35001305.
 64. Evtushenko D. N., Fateev A. V., Naumov S. A., Udut E. V., Naumov S. S., Udut V. V. Xenon-Induced Recovery of Functional Activity of Pulmonary Surfactant (In Silico Study). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023; 176 (2): 260–267. DOI: 10.1007/s10517-024-06006-1. PMID: 38194069.
 65. Fedorova E. P., Filonova M. V., Churin A. A., Sandrikina L. A., Fomina T. I., Neupokoeva O. V., Shepeleva N. V., Nikiforov P. E., Naumov S. A., Udut E. V., Naumov S. S., Udut V. V. Effect of Xe/O₂ Inhalation on Hemostasis in Experimental Thromboplastin Pneumonitis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024; 176 (6): 731–735. DOI: 10.1007/s10517-024-06098-9. PMID: 38904932.

Поступила 06.02.2025

Принята 14.03.2025

Принята в печать 28.03.2025