

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Багаев В.Г.^{1,3}, Митиш В.А.¹, Сабина Т.С.¹, Мельничук О.С.², Мединский П.В.¹, Амчеславский В.Г.¹, Иванова Т.Ф.¹, Острейков И.Ф.³, Лукьянов В.И.¹**ОЦЕНКА АНТИСТРЕССОРНОГО ЭФФЕКТА СУБНАРКОТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КСЕНОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ**¹ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения Москвы», 119180, г. Москва;²Лабораторный отдел ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, г. Москва;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва**Введение.** В исследовании изучались антистрессорные свойства субнаркотических концентраций ксенона (Xe), используемого в лечении детей с тяжелой травмой.**Цель исследования** – изучить антистрессорные свойства субнаркотических концентраций Xe в терапии детей с тяжелой травмой.**Материал и методы.** В исследование вошли 10 детей в возрасте 13 ± 3 лет с тяжелой травмой: 6 девочек с минно-взрывной травмой (теракт г. Керчь 2018 г.) и 3 мальчика с множественными укусами собак, 1 больной после автоавтомобильной травмы. В лечении использовался 20–30% Xe с O₂, длительность сеанса 20 мин, с количеством процедур от 5 до 12. В лечении использовался аппарат КТК-01 (ООО «КсеМед», Россия), интенсивность боли оценивалась по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), седативный эффект – BIS-индекс и шкала седации Ramsay, в крови пациентов определялся уровень соматотропного гормона (СТГ), кортизола (Ко) и инсулина.**Результаты.** Показанием к применению Xe у детей был стойкий болевой синдром (БС) и острое стрессовое расстройство (ОСР). При концентрации Xe в дыхательной смеси 20–30% наступал медикаментозный сон. Средние значения BIS-индекса снижались с $95,5 \pm 2,5$ ЕД до $86,5 \pm 5,0$ ЕД ($p < 0,05$), а по шкале Ramsay – с $5,5 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 1,2$ баллов ($p < 0,05$). Интенсивность боли по ЧРШ – с $4,1 \pm 1,8$ до $1,1 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$). Уровень гормонов стресса во время сеанса Xe снижался: СТГ с $4,8 \pm 0,9$ нг/мл до $1,9 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,001$); Ко с $375,5 \pm 23,6$ нмоль/л до $303,2 \pm 20,7$ нмоль/л ($p < 0,0001$); инсулин – с $19,9 \pm 3,6$ пмоль/л до $11,7 \pm 2,7$ пмоль/л ($p < 0,001$). Для восстановления сна требовалось 2 – 3 сеанса, купирования БС – 5 сеансов, отказа от обезболивающих при фантомных болях – 12 сеансов.**Заключение.** Сеансы 20–30% Xe с кислородом оказывают на детей с тяжелой травмой выраженное анагетическое, седативное и антистрессорное действие.**Ключевые слова:** анестезия ксеноном; ксенон при травме; ксенон и стресс; терапия ксенона.**Для цитирования:** Багаев В.Г., Митиш В.А., Сабина Т.С., Мельничук О.С., Мединский П.В., Амчеславский В.Г., Иванова Т.Ф., Острейков И.Ф., Лукьянов В.И. Оценка антистрессорного эффекта субнаркотических концентраций ксенона при лечении тяжелой травмы у детей. *Детская хирургия*. 2020; 24(4): 249-255. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-4-249-255>**Для корреспонденции:** Багаев Владимир Геннадьевич, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ г. Москвы «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДМЗ; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 119180, г. Москва. E-mail: bagaeov1@mail.ru**Bagaeov V.G.^{1,3}, Mitish V.A.¹, Sabinina T.S.¹, Melnichuk O.C.², Medinsky P.V.¹, Amcheslavsky V.H.¹, Ivanova T.F.¹, Ostreikov I.F.³, Lukyanov V.I.¹****THE ANTISTRESS EFFECT OF XENON IN SUBNARCOTIC CONCENTRATIONS IN CHILDREN WITH SEVERE INJURIES**¹Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, 119180, Russian Federation;²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Russian Federation;³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, 125993, Russian Federation**Introduction.** In the present trial, the authors studied anti-stress properties of subnarcotic concentrations of gas Xenon (Xe) which is used for treating children with severe traumas.**Purpose.** To study anti-stress properties of subnarcotic concentrations of gas Xenon (Xe) which is used for treating children with severe injuries.**Material and methods.** 10 children, aged 13 ± 3 years, with severe trauma were taken into the study: 6 girls with mine-explosive injuries (a terrorist attack in Kerch in 2018), 3 boys with multiple dog bites and one patient after a traffic accident. To treat them, 20-30% Xe with O₂ was used. A session lasted for 20 minutes; the course included from 5 to 12 sessions. Device КТК-01 (LLC "KseMed", Russia) was used. Pain intensity was assessed with the numerical rating scale (NRS), sedative effect - with BIS index and Ramsey sedation scale. Patients' blood was also examined for the level of somatotrophic hormone (STH), cortisol (Co) and insulin.**Results.** Indications for Xe therapy in children were: persistent pain syndrome (PS) and acute stress disorder (ASD). Patients fell asleep (drug-induced sleep) under 20-30% Xe concentration in the respiratory mixture. The average values of BIS index decreased from 95.5 ± 2.5 U to 86.5 ± 5.0 U ($p < 0.05$), and of Ramsay scale - from 5.5 ± 0.5 to 2.7 ± 1.2 points ($p < 0.05$). Pain intensity by NRS decreased from 4.1 ± 1.8 to 1.1 ± 0.4 points ($p < 0.05$). The level of stress hormones during Xe session went down: STH - from 4.8 ± 0.9 ng/ml to 1.9 ± 0.5 ng/ml ($p < 0.001$); Co - from 375.5 ± 23.6 nmol/L to 303.2 ± 20.7 nmol/L ($p < 0.0001$); insulin - from 19.9 ± 3.6 pmol/L to 11.7 ± 2.7 pmol/L ($p < 0.001$). To restore sleep, 2 - 3 sessions were needed; to relief PS - 5 sessions, to refuse of painkillers in phantom pains - 12 sessions.

Conclusion. 20-30% Xe with oxygen therapy has a pronounced analgesic, sedative and anti-stress effect in children with severe injuries.

Key words: xenon anesthesia; xenon in injured patients; xenon and stress; xenon therapy; children.

For citation: Bagaev V.G., Mitish V.A., Sabinina T.C., Melnichuk O.C., Medinsky P.V., Amcheslavsky V.H., Ivanova T.F., Ostreikov I.F., Lukyanov V.I. The antistress effect of Xenon in subnarcotic concentrations in children with severe injuries. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(4): 249-255. (In Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-4-249-255>

For correspondence: Vladimir G. Bagaev, MD, Dr.Sc (med), leading researcher in department of anesthesiology and resuscitation in Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma; professor at chair of pediatric anesthesiology, resuscitation and toxicology in Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, 119180, Russian Federation. E-mail: bagaev61@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: May 13, 2020

Accepted: June 22, 2020

Введение

Ксенон (Xe) разрешен в России для проведения анестезий у детей в возрасте от 1 года до 18 лет с 2014 г. (инструкция ЛС 000121 – 28.11.2014). Механизм терапевтического воздействия на организм инертного газа связан с ингибированием NMDA-рецепторов, тем самым подавляя гиперактивацию нейронов, вызванную воздействием возбуждающих аминокислот [1]. NMDA-рецепторы в организме человека выполняют ноцицептивную функцию, участвуют в формировании когнитивных процессов, в патогенезе острых и хронических неврологических расстройств, психических заболеваний, в формировании болевого синдрома при различных патологических состояниях [2, 3]. В ранее проведенных исследованиях у детей была доказана его эффективность и безопасность при операциях в концентрации 55–70%, но для усиления обезболивания требовалась комбинация с фентанилом [4]. В последующих исследованиях авторами было выявлено, что Xe в наркотической концентрации у детей проявлял не только анагетические, но и антистрессорные свойства, так как уровни соматотропного гормона (СТГ) и кортизола (Ко), характеризующих степень выраженности стресса у человека, во время операций не имели статистически значимых различий с исходным уровнем до операции [4, 5]. По мнению профессора Бутова Н.Е., первой точкой приложения Xe являются нейроны задних корешков спинного мозга, желатинозная субстанция, далее анестезия распространяется с периферии к центру – «снизу вверх», повышая порог болевых ощущений в 2–2,5 раза [6].

Интерес к применению Xe в терапии тяжелой травмы у детей продиктован тем, что газ, обладая анестезирующими свойствами, дополнительно проявляет кардиотонические, нейропротективные и антистрессорные свойства, не оказывая токсического воздействия на развивающийся организм ребенка [4, 7, 8]. В исследованиях ряда авторов было показано, что Xe в субнаркотической концентрации приводит к регрессии стрессовой симптоматики, уменьшает проявления тревожного, психосоматического и депрессивного симптомов [9, 10]. К преимуществам Xe перед другими анестетиками, используемыми в педиатрической анестезиологии, относятся: простота и неинвазивность применения, отсутствие запаха, и токсичности, быстрое насыщение организма без возбуждения и элиминация через лёгкие ребенка без последующей ажитации [11–13].

Учитывая все выше перечисленное, несомненна целесообразность проведения исследования по использованию субнаркотических концентраций Xe для достижения купирования болевого синдрома (БС) и острого стрессового расстройства (ОСР) при тяжелой травме у детей.

Цель исследования – изучить антистрессорные свойства субнаркотических концентраций Xe в комплексной

терапии болевого синдрома и синдрома острого стрессового расстройства у детей с тяжелой травмой.

Материал и методы

В исследование вошли 10 детей в возрасте 13 ± 3 лет с тяжелой травмой (тяжесть травмы по шкале ISS составила 28 ± 2 баллов). В их число вошли 6 девочек с минно-взрывной травмой (теракт г. Керчь, 2018 г.), 3 мальчика с множественными укусами собак и 1 – пострадавший после автоавтомобильной аварии. У всех пострадавших с минно-взрывной травмой была закрытая ЧМТ (баротравма), множественная скелетная травма, осколочные ранения мягких тканей туловища и конечностей, у 3 – травма грудной клетки с ушибом легких, у 1 – торакоабдоминальная травма с повреждением легкого и печени, у 2 – травматическая ампутация стоп (рис. 1).

У 3 детей, пострадавших в результате укусов собак, были множественные укушенные обширные, рваные и инфицированные раны головы, туловища и конечностей (рис. 2).

Учитывая тяжесть травмы, обширность и инфицированность ран, все пострадавшие получали комплексное лечение: антибактериальную (с учетом результатов посевов на чувствительность к антибиотикам), иммунотерапию, обезболивание, инфузионно-детоксикационную и нутритивную терапию. В период подготовки раневых дефектов к замещению и пластическому закрытию, проводили хирургическую обработку ран, перевязки с использованием раствора йодопирона, мази левомеколь, вакуум-терапию ран и гипербарическую оксигенацию.

Для нормализации функциональной активности нервной системы, ее вегетативных центров дети традиционно получали обезболивающие, антидепрессанты и психологическое сопровождение.

Для ингаляционной терапии Xe использовали аппарат КТК-01 (ООО «КсеМед», Россия), мониторинг ЖВФ осуществляли с помощью монитора MP 60 (Philips, США). Интенсивность боли до-, во время и по окончании каждого сеанса оценивали по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) – Numeric rating Scale for pain от 1 до 10 баллов. Глубину седации в ходе анестезии оценивали по шкале Ramsay (1–6 баллов) и величине BIS-индекса. Лабораторно антистрессорную активность Xe оценивали по динамике уровня соматотропного гормона (СТГ), кортизола (Ко) и инсулина.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью пакетов программ Excel, StatSoft Statistica v6.0 и Multilingual SPSS 11.0. В работе использовали методы статистического анализа: критерий Колмогорова – Смирнова, критерий Вилкоксона. Коэффициент корреляции определяли по Спирмену. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$).



Рис. 1. Пострадавшие с минно-взрывной травмой после теракта (при поступлении в НИИ НДХиТ).

Результаты и обсуждение

Несмотря на различный механизм получения травм, всех пострадавших объединяло наличие стойкого БС и ОСР в раннем посттравматическом периоде. У одной пострадавшей с травматической ампутацией правой стопы на уровне костей предплюсны сформировался фантомный болевой синдром (ФБС). Фантомные боли жгучего характера (подобные удару электрического тока) продолжительностью до нескольких часов возникали у больной как в дневное, так и в ночное время. Для обезболивания детям назначались опиоиды (промедол, фентанил) и НПВС

(метамизол, парацетамол, кеторолак) в возрастных дозировках, выполнялась эпидуральная блокада, но все это приводило лишь к кратковременному облегчению.

Причиной развития ОСР у всех пострадавших являлся страх смерти, с которой они столкнулись или были её свидетелями, ощущение своей беспомощности в этой ситуации. Следствием этого стало формирование состояния растерянности, характеризующееся дезориентацией, сужением восприятия и внимания. При этом у одних детей присутствовала тревога, паника, у других – злоба, отчаяние, развивался конфликт с родителями, дети становились раздражительными, нарушался нормальный



Рис. 2. Вид пострадавших с последствиями и следами множественных укушенных обширных, рваных ран головы (а), конечностей (б) и туловища (в).

Таблица 1

Оценка эффективности терапии ксеноном ($M \pm \sigma$)

Критерий оценки эффективности	Этап исследования		
	до сеанса	во время сеанса	после сеанса
Оценка по шкале боли (ЧРШ) в баллах	4,1 ± 1,8	1,1 ± 0,4*	1,9 ± 1,1*
Оценка глубины седации:			
BIS-индекс, ЕД	97,5 ± 1,5	86,5 ± 5,0*	93,0 ± 2,1
шкала Ramsay, баллы	9,4 ± 0,5	2,7 ± 1,2*	3,7 ± 1,9*

Примечание. * – данные статистически достоверно различаются от средних значений до сеанса ($p < 0,05$).

физиологический сон. Причиной бессонницы у них также был страх, который возникал в момент засыпания или при закрытии глаз, в это время они как «кинолентку прокручивали» трагические события. Это были взрыв и изувеченные взрывом люди у пострадавших при теракте, нападение стаи животных у детей с укусами собак. Вспоминая произошедшие трагические события, ощущая страх и беспомощность, дети открывали глаза и не могли заснуть. Проблемы со сном испытывали все пострадавшие, вошедшие в исследование. Постоянное недосыпание (ежедневное засыпание в 3–5 ч утра) влияло на психоэмоциональную сферу травмированных детей и создавало условия для перехода ОСР в хроническую форму – посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Учитывая недостаточную эффективность комплексной терапии описанных расстройств, было принято решение о проведении курса терапии, направленной на купирование БС и ОСР путем ингаляции Хе в субнаркотической концентрации. Перед проведением курса терапии, пострадавшим объясняли неинвазивность процедуры, отсутствие вероятности неприятных ощущений запаха газа, постоянное присутствие сознания в ходе сеанса. Ребенок и родители давали письменное информированное согласие.

Сеанс начинался с проведения непродолжительной, до 5 мин, денитрогенизации 100% O_2 через лицевую маску потоком 6–8 л/мин по полуоткрытому контуру. Наилучшую герметичность контура обеспечивала специальная лицевая маска возрастных размеров, применяемая для неинвазивной вентиляции легких. По завершению денитрогенизации, начинали насыщение Хе, потоком до 1 л/мин по закрытому контуру, продолжительностью не более 3 мин до достижения целевой концентрации 20–30%. В период насыщения Хе у детей не было отмечено эпизодов возбуждения, они были спокойны, а при достижении целевой концентрации анестетика закрывали глаза, дыхание становилось ровным и глубоким. Во время лечебного сеанса, по данным газового анализатора КТК-01, поддерживалась целевая концентрация путем периодических впрысков Хе в дыхательный контур. При этом с пациентом был постоянный контакт, по просьбе врача он открывал глаза и выполнял все его команды. Во время лечебного сеанса все пострадавшие отмечали стихание боли, облегчение и спокойствие, у них был прилив радостных эмоций и ощущение блаженства.

После завершения сеанса «отработанный» инертный газ из закрытого контура по запатентованной методике рециклинга газа (Патент № 2200283 с приоритетом от 28.11.2001 г., выдан 10.03.2003 г.) собирался в адсорбер для последующей регенерации.

Результаты исследования по оценке противоболевого и седативного эффектов субнаркотических концентраций Хе представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при оценке интенсивности боли по шкале ЧРШ, до сеанса терапии Хе интенсивность боли в среднем оценивалась в 4,1 ± 1,8 балла, что клинически соответствовало «умеренной боли». При достижении в наркозно-дыхательной смеси концентрации Хе 20–30% интенсивность боли статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалась почти в 4 раза, до 1,1 ± 0,4 баллов, что соответствовало «отсутствию» или «легкой боли». Через 10 мин после завершения сеанса терапии интенсивность болевых ощущений повышалась до 1,9 ± 1,1 баллов и соответствовала «легкой боли», что в 2 раза выше чем во время сеанса, но ниже, по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Длительность эффекта гипоальгезии после завершения сеанса сохранялась до 0,5; 1,0 ч.

Оценивая глубину седации с помощью BIS-индекса (см. табл. 1), следует отметить, что при достижении целевой концентрации Хе средняя величина BIS-индекса с исходной 97,5 ± 1,5 ЕД статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалась до 86,5 ± 5,0 ЕД, что соответствовало уровню «легкой седации». После завершения сеанса терапии средние значения BIS-индекса имели тенденцию к росту и приближались к исходным значениям – 93,0 ± 2,1 ЕД.

При клинической оценке глубины седации по шкале Ramsay (см. табл. 1), было выявлено, что исходно средняя величина оцениваемых значений составила 5,5 ± 0,5 балла. У одних детей это соответствовало состоянию взволнованности, возбужденности, раздражительности, конфликтности с окружающими и необщительности, у других, получавших наркотические анальгетики, эти проявления отсутствовали. При достижении насыщения Хе и его целевой концентрации (Хе = 20–30%), средняя величина – статистически достоверно ($p < 0,05$) – снижалась до 2,7 ± 1,2 баллов, что клинически соответствовало «умеренной – глубокой» седации. Длительность сеанса терапии Хе ограничивалась 20 мин. Через 2 мин после отключения инертного газа средняя величина баллов по шкале Ramsay статистически достоверно повышалась до 3,7 ± 1,9 баллов ($p < 0,05$), что соответствовало «умеренной седации». При этом исследуемые открывали глаза и были в ясном сознании, их отличало позитивное настроение, спокойствие и желание общаться с персоналом и родителями. Данное состояние расценивалось, как «WOW-эффект» – радостное удивление от проведенной процедуры, быстрые позитивные изменения в своем состоянии поражали и больных, и окружающих.

Учитывая анальгетический и седативный эффект субнаркотических концентраций Хе, лечебные сеансы терапии совмещались с перевязками. При достижении целевой концентрации хирургом проводилась полноценная ревизия и перевязка обширных ран с глубокими «карманами». Пациенты в этот период исследования находились в состоянии дремоты, по просьбе врача открывали глаза и выполняли все его команды. При «неудобных перевязках» в области головы, пациенты находились в сидячем положении или полусидя и самостоятельно держали лицевую маску (рис. 3).

В ходе исследования также было выявлено, что больным с травмированными конечностями оказалось возможным проведение двигательной реабилитации с участием инструктора ЛФК. У детей отсутствовал страх боли в травмированной конечности, амплитуда движений (сгибание-разгибание) в суставах возрастала на 10–15°, по сравнению с возможным объемом движений до сеанса.

Следует отметить, что дети с желанием шли на повторные сеансы лечения. Помимо улучшения психоэмоционального фона, у пострадавших после проведения 2 сеансов терапии Хе восстанавливался физиологический ритм сна. Они начинали засыпать в вечерние часы (22–23 ч) и просыпаться утром в 7–8 ч, не просыпаясь



Рис. 3. Совмещение лечебного сеанса Хе с перевязкой больного с укушенной, обширной скальпированной раной головы аппаратом КТК-01.

в ночное время. При засыпании, по описанию больных, исчезал страх и воспоминания о трагических событиях, менялся характер сновидений – они становились приятными: одни видели листопад, другие – море, воспоминания о снах сопровождались у детей улыбкой. Позитивное настроение после 2–3 сеансов отмечали не только дети, но и родители, а также окружающий медперсонал.

С каждой последующей процедурой данный эффект закреплялся. Сравнительный анализ показателей гемодинамики (ЧСС, АД) показал, что изменения средних значений до проведения терапии Хе и во время сеанса не имеют статистически значимых различий, что подтверждает данные в ранее проведенных исследованиях об отсутствии влияния Хе на гемодинамику у детей [14].

Таким образом, при клинической и аппаратной оценке антистрессорного эффекта ингаляций Хе было выявлено, что в субнаркотической концентрации инертный газ позитивно влияет на эмоциональный фон ребенка, улучшает настроение, вызывая аналгезию в ходе сеанса и после его завершения, а также восстанавливает нормальный физиологический сон.

Результаты лабораторной оценки антистрессорного эффекта субнаркотических концентраций Хе, используемых в терапии боли и ОСР, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика лабораторных маркеров стресса на этапах исследования ($M \pm \sigma$)

Гормон – маркер стресса	Уровень до сеанса	Уровень при проведении сеанса	Достоверность различия, p
Ко, нмоль/л	$375,5 \pm 23,6$	$303,2 \pm 20,7^*$	0,0001
СТГ, нг/мл	$4,8 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,5^*$	0,0013
Инсулин, пмоль/л	$19,9 \pm 3,6$	$11,7 \pm 2,7^*$	0,0013

Примечание. СТГ – соматотропный гормон; Ко – кортизол; * – статистически достоверные различия средних значений во время сеанса Хе, по сравнению со значениями до сеанса терапии.

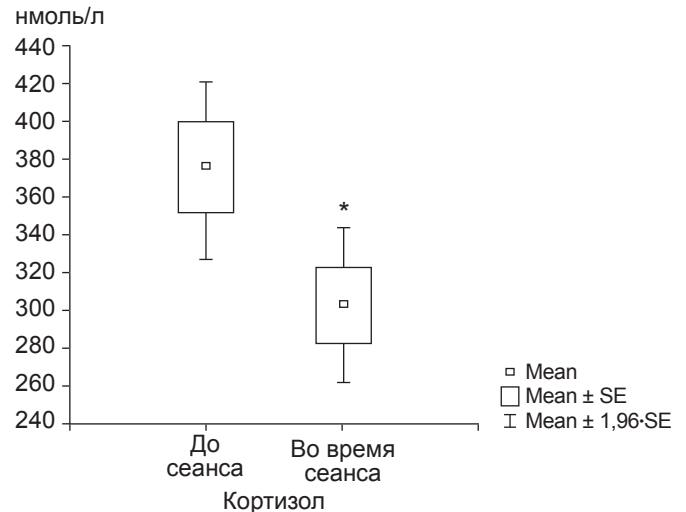


Рис. 4. Динамика уровня кортизола ($M \pm \sigma$) на этапах исследования; * – данные статистически достоверны при сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Согласно данным табл. 2, видно, что средние значения уровня гормонов стресса исходно и во время проведения сеанса имеют статистически значимые различия. Для лучшей иллюстрации динамика средних значений «гормонов стресса» на этапах исследования представлена в коробочных графиках (рис. 4, 5, 6).

На рис. 4 представлена динамика уровня кортизола (Ко) в плазме крови на этапах исследования.

Как видно из рис. 4, исходный уровень Ко составил $375,5 \pm 23,6$ нмоль/л, что соответствует возрастной норме ($150 - 660$ нмоль/л у детей от 1 года до 17 лет). То, что исходный уровень кортизола не превышает нормальных значений, по-видимому, связано с фармакотерапией стрессорных расстройств (обезболивающие, антидепрессантные препараты и др.) и психологическим сопровождением пострадавших. Во время сеансов средняя величина уровня Ко снижалась на 20% до $303,2 \pm 20,7$ нмоль/л, что было статистически достоверным ($p < 0,0001$), по сравнению с исходным уровнем.

Динамика уровня соматотропного гормона (СТГ) в плазме крови на этапах исследования представлена на рис. 5.

Как видно из представленного графика (см. рис. 5), исходно средние значения уровня СТГ были $4,8 \pm 0,9$ нг/мл, что превышает нормальные значения в 2 раза (норма у

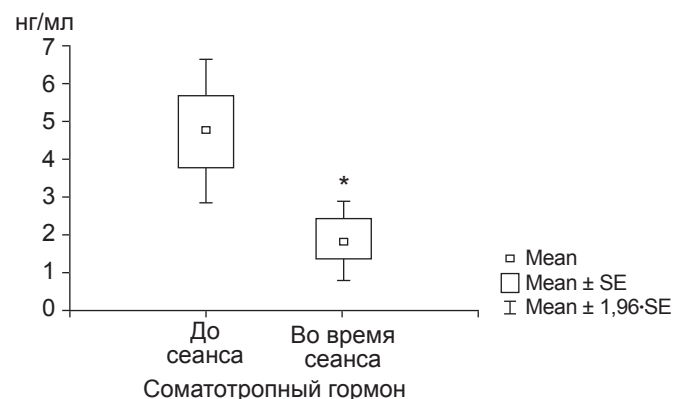


Рис. 5. Динамика уровня СТГ ($M \pm \sigma$) на этапах исследования; * – данные статистически достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

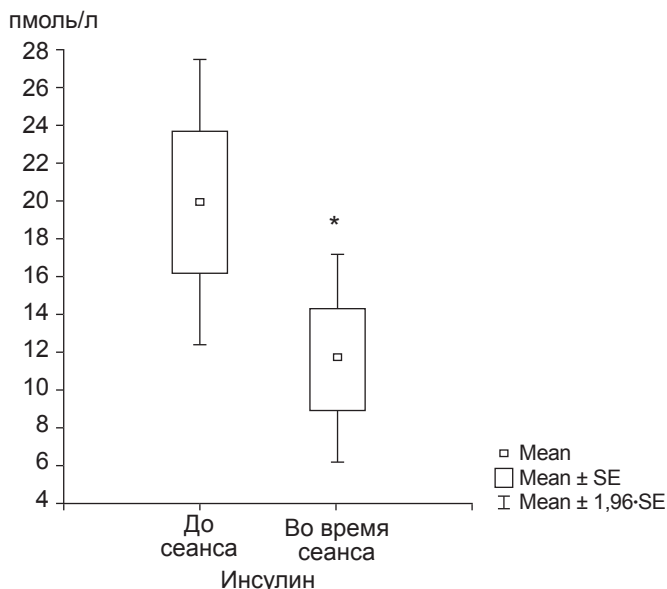


Рис. 6. Динамика уровня инсулина ($M \pm \sigma$) на этапах исследования.

детей: мальчики – $0,38\text{--}2,4$ нг/мл, девочки – $0,7\text{--}2,4$ нг/мл). В отличие от кортизола, уровень СТГ в большей степени соответствовал выше описанной клинической картине ОСР, развившегося у детей после травмы. Во время сеансов средняя величина СТГ снижалась, более чем в два раза и составила $1,8 \pm 0,83$ нг/мл, что было статистически достоверным ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Известно, что СТГ является антагонистом инсулина, и его повышение в условиях стресса ведет к усилению синтеза белков в печени, снижению утилизации организмом глюкозы, что определяет последующее увеличение выброса инсулина в кровь [15].

На рис. 6 представлена динамика средних значений уровня инсулина в плазме крови на этапах исследования.

Как видно из представленного графика (см. рис. 6), исходно средняя величина уровня инсулина ($19,9 \pm 3,6$ пмоль/л) была меньше нижней границы нормы (в норме $21,5\text{--}122$ пмоль/л). Как известно, снижение уровня инсулина может быть связано с контринсулярным эффектом глюкокортикоидов и СТГ. С учетом ранее отмеченного сниженного уровня кортизола, по-видимому, у этих больных в большей степени проявлялось контринсулярное действие СТГ. В свою очередь повышение уровня СТГ на фоне проводимого стандартного лечения могло быть обусловлено, согласно исследованиям ряда авторов, воздействием цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины), как ответ на повреждение [15]. В ходе проводимого сеанса средняя величина уровня инсулина снижалась более, чем на 40% и составила $11,65 \pm 2,74$ пмоль/л, что было статистически достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с исходным уровнем. В связи с этим мы исследовали уровень гликемии у пациентов исходно и в ходе проведения сеанса терапии Хе и не выявили статически значимых различий. Так, до сеанса средняя величина уровня сахара составила $6,7 \pm 0,7$ ммоль/л, а в ходе его проведения – $6,5 \pm 1,8$ ммоль/л. Известно, что причиной гипергликемии при стрессе является не только снижение уровня инсулина, но и формирование инсулинорезистентности на рецепторном уровне [16]. В связи с этим мы предполагаем, что отсутствие нарастания уровня глюкозы в плазме крови при одновременном снижении уровня инсулина может быть антистрессорным проявлением эффекта ингаляции

Хе, возможно, на уровне повышения чувствительности рецепторов к инсулину.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал, что детей с тяжелой травмой в раннем посттравматическом периоде объединяет наличие стойкого БС и ОСР. Это подтверждают полученные данные клинического осмотра и лабораторные маркеры стресса (уровни СТГ и инсулина, уровень гликемии). Отсутствие повышения уровня Ко исходно, до проведения сеанса ингаляции Хе, свидетельствует о том, что он не отражает наличие ОСР у ребенка на фоне проводимого лечения. Уровень СТГ в большей степени соответствует вышеописанной клинической картине стрессовых расстройств, развившихся у детей после травмы. Применение Хе в субнаркотической концентрации позволило снизить интенсивность боли в ходе сеанса вплоть до полного её отсутствия и вызвать медикаментозный неглубокий сон.

Помимо терапевтического эффекта субнаркотических концентраций Хе, вызываемая аналгезия и седация во время сеансов позволяют проведение перевязок у травмированных детей. Преимущество данных анестезий Хе – они не токсичны, по сравнению с анестезиями галогено-содержащими агентами. Перед их проведением не требуется безводная пауза, насыщение и выход из анестезии комфортные, без возбуждения и ажитации, дети не требуют посленаркозного наблюдения и готовы сразу к приему пищи. Аналгетические свойства Хе слабее галогено-содержащих анестетиков, но у детей в период подготовки раневого процесса к пластическому закрытию (во время перевязки), анестезия требуется зачастую только для снятия повязки. В этой ситуации, для сохранения психоэмоционального фона ребенка, Хе будет являться препаратом выбора. В субнаркотической концентрации он должен найти применение не только в реконструктивно-пластической хирургии у детей с травмой, но и у обожженных больных.

Учитывая способность больного во время лечебного сеанса Хе выполнять вербальные команды, включая появление/увеличение объема движений в травмированных конечностях, несомненно, позволит расширить показания и возможность физической реабилитации детей с травмой. После завершения лечебного сеанса у детей отмечено быстрое пробуждение с улучшением настроения, появлением тяги к общению, уменьшением интенсивности БС до 1 ч. С каждым последующим сеансом противоболовой и седативный эффекты закреплялись. После 1–2 сеансов с применением ингаляции Хе отмечено восстановление физиологического сна. После сеансов уже не требовалось дополнительное обезболивание в ночные часы, а после 3–5 сеансов прием аналгетиков прекращался.

Применение ингаляционной анестезии Хе в субнаркотической концентрации 20–30% с кислородом при лечении детей с тяжелой травмой оказало выраженное антистрессорное действие в виде достоверного снижения уровня гормонов стресса, купирования стойкого БС, восстановления сна и «стирания в памяти» трагических событий. Все это позволяет сделать заключение о выраженном терапевтическом эффекте данного метода лечения. Средний расход Хе при проведении терапевтического сеанса составил от 2,5 до 3,5 л, количество проводимых сеансов зависело от тяжести травмы, интенсивности БС и выраженности ОСР (в среднем от 5 до 10 сеансов).

Вывод

Проведенное исследование показало, что ксенон в субнаркотической концентрации, в раннем посттравматическом периоде оказывает на организм ребенка выраженный антистрессорный эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 14, 16 см. в References)

- Багаев В.Г., Амчеславский В.Г., Хмельницкий К.Е., Пинелис В.Г., Арсеньева Е.Н., Васильева И.В., Львова Е.В. Результаты клинического исследования эффективности и безопасности ЛС «КСЕМЕД®» при общей анестезии у детей. *Вестник неотложной детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; 4: 70-8.
- Багаев В.Г., Амчеславский В.Г., Арсеньева Е.Н., Пинелис В.Г., Хмельницкий И.В., Васильева И.В. Значение уровня гормонов стресса при сравнительной оценке эффективности анестезии ксеноном и севофлураном при операциях у детей. *Лечение и профилактика*. 2013; 1: 42-5.
- Буров Н.Е. Патогенетические основы ингаляционной терапии ксеноном. Ксенон и инертные газы в медицине. В кн.: *Материалы III конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2012: 25-30.
- Амчеславский В.Г., Багаев В.Г., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И., Быков М.В., Сабина Т.С., Пинелис В.Г. Изменение уровня нейромаркеров S 100b, BDNF при анестезиях ксеноном и севофлураном у детей. *Неотложная медицина*. 2014; 1: 33-6.
- Быков М.В., Багаев В.Г., Амчеславский В.Г. Гемодинамические эффекты при анестезии ксеноном у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 3: 42-7.
- Давыдова Н.С., Наумов С.А., Костромитина Г.Г., Собетова Г.В., Еремин В.С., Рабинович С.А., Бабилов А.С. Кислородно-ксеноновые ингаляции в поликлинической практике. *Поликлиника*. 2013; 5: 48-51.
- Игошина Т.В., Счастливцева Д.В., Котровская Т.И., Бубеев Ю.А. Динамика ЭЭГ-паттернов при коррекции стресс реакций методом ингаляции ксенона. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 1: 116-21.
- Буров Н.Е., Касаткин Ю.Н., Ибрагимова Г.В. Сравнительная оценка гормонального фона при однотипной методике анестезии закисью азота и ксеноном. *Анестезиология и реаниматология*. 1995; 4: 57-60.
- Буров Н.Е., Потапов В.Н., Makeev G.N. *Ксенон в анестезиологии. Клинико-экспериментальные исследования*. М.: Пульс; 2000: 356.
- Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. и соавт. Применение ксенона в отечественной медицине. В кн.: *Материалы II конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2010: 55-74.
- Шушкевич Н.И. *Биохимия гормонов: учеб. пособие по мед. биохимии*. Владимир: Изд-во Владим. гос. ун-та; 2009: 22-3.
- command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2000; 85: 359-63.
- Yamakura T., Harris R.A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and Xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1095-101.
- Bagaev V.G., Amcheslavskiy V.G., Khmel'nitskiy K.E., Pinelis V.G., Arsen'eva E.N., Vasil'eva I.V., L'vova E.V. Results of a clinical research of the efficacy and safety of XEMED® drugs with general anesthesia in children. *Vestnik neotlozhnoy detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012; 4: 70-8. (in Russian)
- Bagaev V.G., Amcheslavskiy V.G., Arsen'eva E.N., Pinelis V.G., Khmel'nitskiy I.V., Vasil'eva I.V. The value of the level of stress hormones in a comparative assessment of the effectiveness of anesthesia with xenon and sevoflurane in operations in children. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 1: 42-5. (in Russian)
- Burov N.E. Pathogenetic basis of xenon inhalation therapy. Xenon and inert gases in medicine. In: *Materials of the 3rd Conference of Anesthetists-resuscitators of Medical Institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation [Materialy III Konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdeniy MO RF]*. Moscow.; GVKG im. N.N. Burdenko; 2012: 25-30. (in Russian)
- Amcheslavskiy V.G., Bagaev V.G., Arsen'eva E.N., Luk'yanov V.I., Bykov M.V., Sabinina T.S., Pinelis V.G. Change in the level of neuro-markers S 100b, BDNF during anesthesia with xenon and sevoflurane in children. *Neotlozhnaya meditsina*. 2014; 1: 33-6. (in Russian)
- Bykov M.V., Bagaev V.G., Amcheslavskiy V.G. Hemodynamic effects of xenon anesthesia in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 3: 42-7. (in Russian)
- Davydova N.S., Naumov S.A., Kostromitina G.G., Sobetova G.V., Eremine V.S., Rabinovich S.A., Babikov A.S. Oxygen-xenon inhalation in outpatient practice. *Poliklinika*. 2013; 5: 48-51. (in Russian)
- Igoshina T.V., Schastlivtseva D.V., Kotrovskaya T.I., Bubeev Yu.A. The dynamics of EEG patterns in the correction of stress by xenon inhalation. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2017; 1: 116-21 (in Russian).
- Burov N.E., Kasatkin Yu.N., Ibragimova G.V. Comparative evaluation of the hormonal background with the same method of anesthesia with nitrous oxide and xenon. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1995; 4: 57-60. (in Russian)
- Burov N.E., Potapov V.N., Makeev G.N. *Xenon in anesthesiology. Clinical and experimental researches [Ksenon v anesteziologii. Kliniko-experimentalnye issledovaniya]*. Moscow.: Pul's; 2000: 356. (in Russian)
- Burov N.E., Molchanov I.V., Nikolaev L.L., eds. The use of xenon in domestic medicine. In.: *Materials of the 2nd Conference of Anesthetists-resuscitators of Medical Institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation [Materialy II Konferentsii anesteziologov-reanimatologov meditsinskikh uchrezhdeniy MO RF]*. Moscow.: GVKG im. N.N. Burdenko; 2010: 55-74. (in Russian)
- Carpenter G.L., A.M. Stacks. Developmental effects of exposure to Intimate Partner Violence in early childhood: A review of the literature. *Children and Youth Services Review*. 2009; 31(8): 831-9.
- Shushkevich N.I. *Hormone biochemistry : ucheb. posobie po med. Biokhimi [Biokhimiya gormonov: uchebnoe posobie pomeditsinskoy biokhimi]*. Владимир: . Vladimir: Izdatel'stvo Vladimirovskogo Gosudarstvennogo Universiteta ; 2009: 22-3. (in Russian)
- Preiser J.C. Glucose control. *World review of nutrition and dietetics*. 2013; 105: 82–9.

REFERENCES

- Giacalone M., Abramo A., Giunta F., eds. Xenon-related analgesia: a new target for pain treatment. *Clin J Pain*. 2013; 29 (7): 639-43.
- Goto T., Nakata Y., Saito H., Ishiguro Y., Niimi Y., eds. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal

Поступила 13 мая 2020

Принята 20 июля 2020