

# 15 Масс-спектрометрический мониторинг стресс-реакции во время анестезии

© А.Ю. Елизаров,<sup>1</sup> А.И. Левшанков,<sup>2</sup> И.И. Фаизов,<sup>2</sup> А.В. Щеголев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
194044 Санкт-Петербург, Россия

e-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru, anlev@inbox.ru, ismek@mail.ru, schegolev@mail.lanck.net

(Поступило в Редакцию 18 сентября 2012 г. В окончательной редакции 11 декабря 2012 г.)

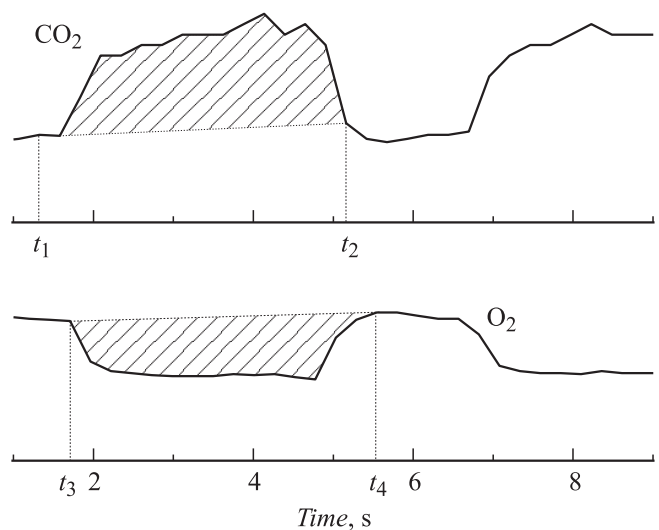
Представлены результаты клинических исследований масс-спектрометрического метода оценки уровня стресс-реакции пациента на хирургическую травму во время анестезии, основанного на мониторинге дыхательного коэффициента, который регистрировался как отношение ( $N$ ) массовых концентраций  $\text{CO}_2$  на выдохе и  $\text{O}_2$  на вдохе, на каждом дыхательном цикле. Для мониторинга  $N$  в режиме реального времени использован масс-спектрометр с электронной ионизацией, который был соединен с дыхательным контуром аппарата ингаляционной анестезии. Представлены результаты сравнения предлагаемого метода оценки адекватности анестезии с методом, основанным на анализе вызванных звуковых энцефалографических потенциалов (ВП). Показано, что предлагаемый метод более чувствителен к уровню стресс-реакции пациента во время анестезии, чем метод ВП.

Анестезия обеспечивает защиту организма от хирургического стимула (травмы) и сохраняет в допустимых физиологических пределах функционирование систем жизнедеятельности организма. Поддержание оптимальных условий анестезии в условиях постоянно меняющейся степени хирургического стимула затруднительно из-за отсутствия надежного контроля стресс-реакции и невозможности контролировать концентрацию анестезиологических агентов в крови в режиме реального времени. Мониторинг глубины анестезии осуществляется при помощи единственных доступных в настоящее время методов электроэнцефалографии, таких как биспектральный анализ энцефалограммы и вызванные акустические потенциалы ВП (см., например, [1]). Ввиду того что регистрируемые энцефалографом потенциалы на поверхности головы не сведены к их вызывающим электрическим диполям в мозге, остается нерешенным вопрос адекватности их реакции на уровень хирургического стимула [2–4]. Поэтому вопрос создания метода определения адекватности анестезии является актуальным для практической анестезиологии и сейчас.

Адекватность анестезии определяется реакцией пациента на хирургический стимул — разрез кожи [5]. В настоящей работе была выполнена экспериментальная проверка предположения о том, что прецизионные масс-спектрометрические измерения концентрации  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  (в том числе и измерение амплитуды дыхательного цикла) в режиме реального времени за дыхательный цикл позволят фиксировать реакцию пациента на хирургический стимул, невзирая на внутривенную инфузию мышечных релаксантов во время анестезии.

Это предположение было подтверждено на основе измерений концентрации  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  с использова-

нием квадрупольного масс-спектрометра (Prisma Plus, Pfeiffer Vacuum) с разрешающей способностью  $50 \text{ m}/\delta m$  и чувствительностью по парциальному давлению газа  $10^{-5} \text{ mPa}$ . Время одновременного измерения  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  составляло  $10 \text{ ms}$  (описание экспериментальной установки представлено в [6]). Используя результаты указанных выше измерений, выполнялось вычисление отношения массовых концентраций выделяемого из легкого  $\text{CO}_2$  и поглощаемого  $\text{O}_2$  на вдохе на каждом дыхательном цикле, путем интегрирования масс-спектра с временным разрешением концентрации газов в дыхательном контуре (ДК) аппарата ингаляционной анестезии (АИА)



**Рис. 1.** Масс-спектры с временным разрешением, полученные во время анестезии, где  $t_1-t_2$  ( $t_3-t_4$ ) — интервал интегрирования дыхательного цикла для  $\text{CO}_2$ , ( $\text{O}_2$ ) соответственно.

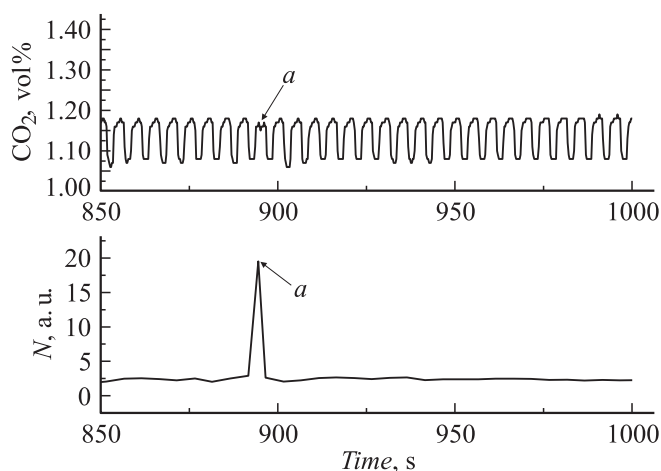
(см. рис. 1):

$$N = M^{\text{out}}(\text{CO}_2) / M^{\text{in}}(\text{O}_2),$$

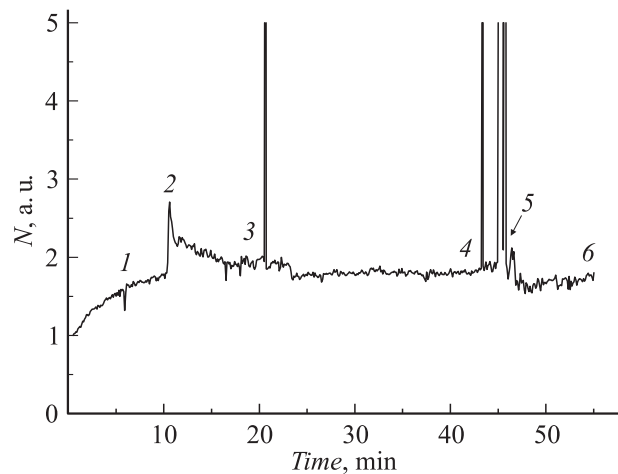
где  $M^{\text{out}}(\text{CO}_2)$  и  $M^{\text{in}}(\text{O}_2)$  — массовая концентрация выделяемого из легкого  $\text{CO}_2$  и поглощаемого  $\text{O}_2$  за время дыхательного цикла соответственно. Границы дыхательного цикла определялись как минимумы на масс-спектре с временным разрешением  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  в ДК, которые находились путем их численного дифференцирования. Поскольку в работе выполнялись относительные измерения, то для удобства представления результатов вычисления временной зависимости  $N$  относительные измерения  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  нормировались таким образом, что за первый дыхательный цикл устанавливалось  $N \equiv 1$ .

На рис. 2 представлено изменение временной зависимости  $N$  в случае изменения амплитуды дыхания на одном цикле, которое, как правило, вызывается реакцией на хирургический стимул (см. точку  $a$  на рис. 2) или может быть вызвано неадекватной работой аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Отметим, что при использовании современных аппаратов ИВЛ это происходит достаточно редко. Таким образом, мониторинг  $N$  за время анестезии позволял оценивать изменения амплитуды дыхания с высокой точностью. Это позволило использовать рассматриваемый метод для оценки реакции пациента на хирургический стимул на основе мониторинга  $N$  на фоне мышечной релаксации во время анестезии.

Введение в анестезию осуществляли пропофолом ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ ) в дозе  $2 \text{ mg/kg}$  массы тела пациента. Одновременно с пропофолом внутривенно (ВВ) вводился анальгетик фентанил ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ ) в дозе  $0.4 \mu\text{g/kg}$ . В течение всей анестезии, с интервалом  $20 \text{ min}$  ВВ вводился фентанил в дозе  $0.1 \mu\text{g}$ . Мышечная релаксация обеспечивалась миорелаксантом рокурония бромид ( $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ) в



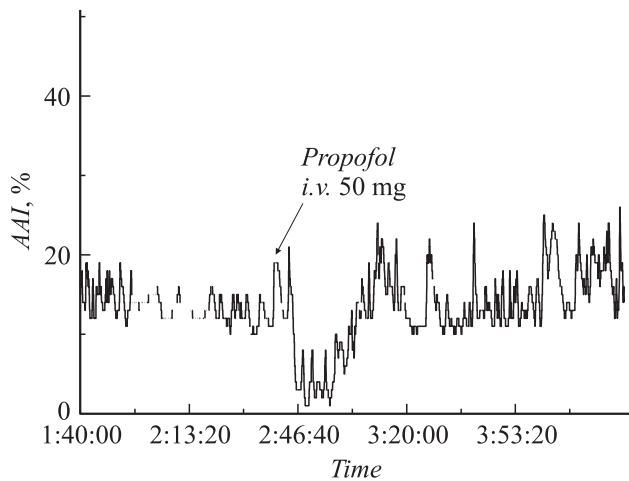
**Рис. 2.** Масс-спектр с временным разрешением  $\text{CO}_2$  и временная зависимость параметра  $N$ . Стрелкой отмечено место изменения амплитуды дыхания на одном дыхательном цикле и соответствующее изменение на кривой временной зависимости параметра  $N$ .



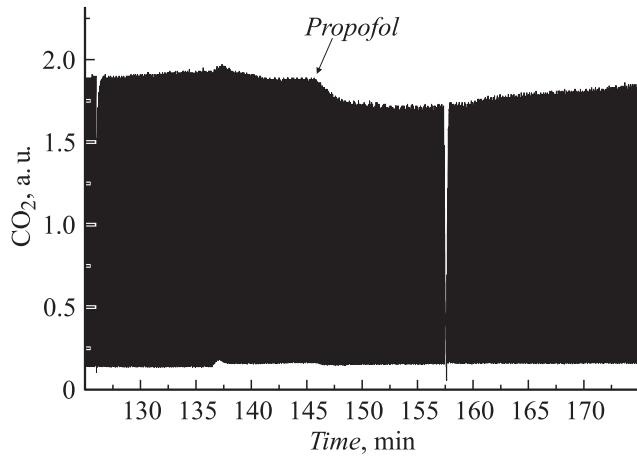
**Рис. 3.** Временная зависимость  $N$  во время операции по трансфеноидальному (через полость носа) удалению аденомы гипофиза.

дозе  $0.6 \text{ mg/kg}$ . Поддержание тотальной внутривенной анестезии достигалось посредством постоянной инфузии пропофола, управляемой по целевой концентрации в плазме крови ( $3 \mu\text{g/ml}$ ) с помощью автоматического шприцевого насоса Diprifusor (B|Braun). Ингаляционная сбалансированная анестезия осуществлялась при помощи ингаляционного анестетика севофлуран ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_7\text{O}$ ) в дозе, соответствующей минимальной альвеолярной концентрации. Забор пробы газовой смеси из дыхательного контура АИА осуществлялся при помощи двухступенчатой системы вакуумной дифференциальной откачки непосредственно из „Y“-образного коннектора ДК АИА, присоединенного к эндотрахеальной трубке. Вакуум в масс-спектрометре поддерживался при помощи турбомолекулярного насоса производительностью  $60 \text{ l/s}$ . Скорость вакуумирования дифференциальной камеры составляла  $20 \text{ l/s}$ . Газовую смесь из дыхательного контура откачивали со скоростью  $0.5 \text{ ml/min}$  [7].

Результат вычисления значения величины  $N$  за время сбалансированной ингаляционной анестезии представлен на рис. 3. Все этапы операции в зависимости от величины хирургического стимула приводили к изменению амплитуды дыхательного цикла и изменению значению  $N$ . После окончания болевого импульса выделение  $\text{CO}_2$  снижалось. За весь период анестезии, наблюдается повышение выделения  $\text{CO}_2$ , что отражает увеличение метаболизма во время анестезии [8]. В соответствии с хронометрированием операции на рис. 3 можно выделить следующие этапы операции по трансфеноидальному (через полость носа) удалению аденомы гипофиза. Точки 1–6 соответствуют следующим этапам операции: 1 — установка зеркал Кушинга (носорасширитель), 2 — резекция хрящевого и костного отделов перегородки носа, 3 — вскрытие передней стенки полости клиновидной пазухи, 4 — вскрытие твердой мозговой оболочки, 5 — удаление опухоли, 6 —



**Рис. 4.** Масс-спектры с временным разрешением CO<sub>2</sub> после болюсной ВВ инфузии пропофола (100 mg).



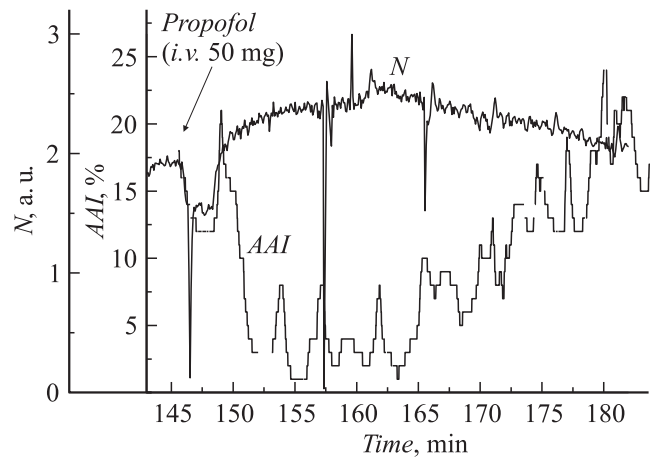
**Рис. 5.** Временная зависимость ВП (AAI) после болюсной ВВ инфузии пропофола (50 mg).

остановка кровотечения (гемостаз). Как видно на рис. 3, изменение значения величины  $N$  совпадало по времени со всеми основными болевыми этапами операции и, следовательно, мониторинг  $N$  позволял контролировать адекватность анестезии. На примере рассматриваемой операции можно сделать вывод, что анестезия была в не полной мере адекватной. Из 12 исследуемых анестезий указанные выше этапы операции по удалению аденомы гипофиза можно было наблюдать в 10 случаях (4 — ингаляционная анестезия, 6 — тотальная внутривенная анестезия).

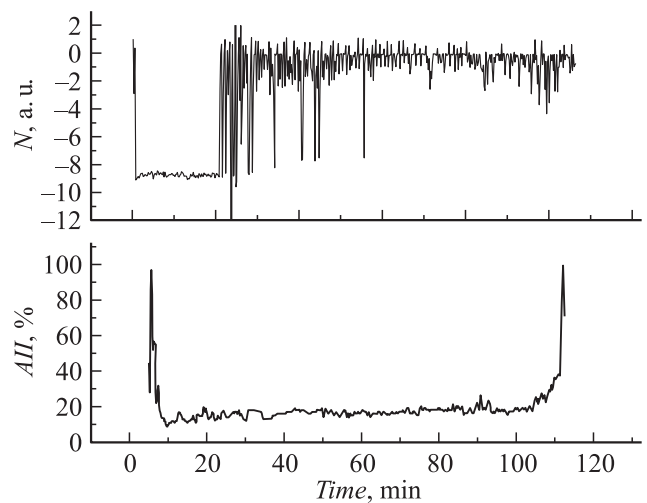
На рис. 4 представлена временная зависимость ВП в случае однократного введения пропофола (50 mg) во время сбалансированной ингаляционной анестезии. Для мониторинга ВП использовался специализированный монитор Alaris (Cardinal Helth Alaris). Для монитора Alaris ВП обозначаются как AAI. После введения пропофола величина AAI снизилась до нулевого значения, которое соответствует максимальной гипнотической ре-

акции пациента. Изменение амплитуды дыхания выдыхаемого CO<sub>2</sub> на указанном выше интервале времени представлено на рис. 5, ВВ инфузия пропофола привела к снижению метаболических процессов и, как следствие, к уменьшению выделения CO<sub>2</sub>. В этом случае реакция пациента на однократную инъекцию пропофола была зафиксирована, так же как и в случае использования монитора AAI. Длительность реакции на инфузию пропофола, которая фиксировалась при помощи метода ВП и мониторинга параметра  $N$ , совпадала с высокой точностью (рис. 6). Таким образом, чувствительность на инфузию пропофола метода мониторинга параметра  $N$  не уступает методу, основанному на мониторинге AAI.

Было выполнено сравнение показаний ВП и измерений величины  $N$  для случая неполной адекватности анестезии. Неадекватность анестезии фиксировалась как по изменению величины параметра  $N$ , так и в рассмат-



**Рис. 6.** Временная зависимость ВП (AAI) и параметра  $N$  после болюсной ВВ инфузии пропофола (100 mg).



**Рис. 7.** Временная зависимость ВП (AAI) и параметра  $N$  во время тотальной внутривенной анестезии по поводу операции по трансфеноидальному (через полость носа) удалению аденомы гипофиза.

риваемом случае была зафиксирована по изменению артериального давления и частоты сердечных сокращений. Изменения указанных гемодинамических параметров отражают реакцию пациента на хирургическую стимуляцию, но в обязательном порядке компенсируются медикаментозными агентами во время анестезии. В связи с этим обычные показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений не могут быть использованы для анализа адекватности анестезии без использования дополнительных данных, фиксирующих адекватность анестезии. Одновременная фиксация временной зависимости ААІ и параметра  $N$  представлена на рис. 7. Указанные отклонения от адекватности анестезии при помощи метода ААІ не были зарегистрированы в отличие от метода мониторинга параметра  $N$ . Вышесказанное демонстрирует более высокую чувствительность метода оценки стресс-реакции пациента на хирургический стимул основанного на мониторинге параметра  $N$  по сравнению с методом ААІ.

Рассматриваемый метод имеет перспективы использования для мониторинга адекватности анестезии в режиме реального времени в клинической практике. Отметим, что, используя масс-спектрометр для мониторинга  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  и прополола [9] во выдыхаемом пациентом воздухе, можно было обеспечить контроль адекватности проведения тотальной внутривенной анестезии в режиме реального времени.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 12-08-00402-а. Авторы благодарят сотрудников кафедры анестезиологии и реаниматологии Клиники нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за содействие в проведении исследований.

## Список литературы

- [1] Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М.: МЕД-пресс-информ, 2004. 624 с.
- [2] Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия. М.: Бином, 2006. 172 с.
- [3] Hari R., Joutsiniemi S.L., Sarvas J. // Eur. J. Neurosci. 2001. Vol. 5. P. 724–734.
- [4] Hamalainen M.S., Limoniemi R.J. // Rept. Dep. Techn. Phys. Helsinki Univ. Technol. 1984. Vol. 559. P. 35.
- [5] Лихванцев В.В. Анестезия в малоинвазивной хирургии. М.: Миклош, 2005. 351 с.
- [6] Елизаров А.Ю., Левшанков А.И. // ЖТФ. 2011. Т. 81. Вып. 4. С. 155–158.
- [7] Елизаров А.Ю., Еришов Т.Д., Козловский А.В., Левшанков А.И. // Масс-спектрометрия. 2011. Т. 8. Вып. 2. С. 143–146.
- [8] Schubert J.K., Spittler K.H., Braun G., Geiger K., Guttman J. // J. Appl. Physiol. 2001. Vol. 90. P. 486–492.
- [9] Елизаров А.Ю., Левшанков А.И., Фаизов И.И., Щеголев А.В. Труды Междунар. симпозиума по проблемам боли. 22–24.08.2012. СПб. Россия. С. 42–43.