

03;12

Использование масс-спектрометрического мониторинга метаболизма для оценки адекватности анестезии в режиме реального времени

© А.Ю. Елизаров, А.И. Левшанков, И.И. Фаизов, А.В. Щеголев

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург
E-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 4 апреля 2012 г.

Продемонстрированы возможности масс-спектрометрического метода оценки адекватности анестезии, основанного на использовании мониторинга метаболизма в режиме реального времени. Экспериментально определялось отношение массовых концентраций CO_2 и O_2 на выдохе в течение каждого дыхательного цикла, что позволило фиксировать реакцию пациента на хирургическую травму во время полной анестезии. Проведены клинические исследования этого метода с использованием масс-спектрометра с электронной ионизацией, который был соединен с дыхательным контуром аппарата ингаляционной анестезии. Продемонстрирована возможность измерения времени ответа организма на медикаментозную коррекцию адекватности анестезии в режиме реального времени.

Анестезия — это переход пациента в состояние, обеспечивающее защиту организма от хирургической травмы (стимула) и сохраняющее в допустимых физиологических пределах функционирование систем жизнедеятельности организма. Биохимического объяснения анестезии до настоящего времени еще не существует, хотя воздействие анестезиологических агентов на весь комплекс субстанций, от клетки до отдельных органов, составляющих живой организм, хорошо изучен. Физиологические и клинические характеристики состояния анестезии не зависят от используемых медикаментозных агентов. Отличие этих агентов заключается в сопутствующем анестезии токсическом воздействии на внутренние органы пациента. Критерием адекватности анестезии является реакция организма на стандартный хирургический стимул (разрез кожи) [1]. Первичной реакцией на хирургический стимул явля-

ется увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение артериального давления (АД), которые купируются медикаментозными агентами. После стабилизации гемодинамических показателей ни ЧСС, ни АД не дают адекватной реакции на хирургический стимул, что требует создания дополнительного теста на уровень адекватности анестезии. Анализ зависимости концентрации компонента газовой смеси от времени позволяет оценивать уровень анестезиологической защиты пациента, так как хирургический стимул вызывает характерную трансформацию контура временной зависимости концентрации компонента дыхательной газовой смеси [2]. Из относительной амплитуды этой трансформации можно делать вывод о степени анестезиологической защиты пациента и вводить эмпирическую коррекцию доз используемых медикаментозных агентов.

Измерения концентраций CO_2 (капнография) и O_2 входят в минимальный набор мониторируемых газов во время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при полной сбалансированной анестезии (ингаляционный анестетик и внутривенно (в.в.) вводимые средства для седации, анальгезии и мышечной релаксации). Принцип работы медицинских сенсоров для измерения концентраций CO_2 основан на поглощении в ИК спектральной области ($4.2\ \mu\text{m}$). Время измерения оптических сенсоров, используемых для мониторинга газовой смеси в дыхательном контуре (ДК) аппарата ингаляционной анестезии (АИА) от различных производителей, составляет (данные приводятся для CO_2): 450 ms (PHASEIN), 640 ms (Philips Healthcare), 400 ms (GE Healthcare), 600 ms (Dräger medical), 500 ms (Datascop) [3]. Указанное время измерения не позволяет проводить прецизионные измерения концентрации для CO_2 в режиме вдох–выдох (дыхательный интервал при ИВЛ составляет приблизительно 4.5 s) [4]. Для измерений концентрации O_2 в АИА используются сенсоры, принцип работы которых основан на использовании электрохимических реакций, время измерения которых исключает возможность контролировать содержание O_2 в ДК АИА в режиме вдох–выдох. Если газовый анализатор позволяет проводить измерения концентраций CO_2 и O_2 за дыхательный цикл, то открываются возможности измерения отношения массовых концентраций (N), выделяемых из легкого CO_2 и O_2 на выходе в течение каждого дыхательного цикла:

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

где $M^{out}(\text{CO}_2)$ и $M^{out}(\text{O}_2)$ — массовая концентрация выделяемого из легкого CO_2 и O_2 за дыхательный цикл соответственно. Зависимость изменения N за время анестезии характеризует особенности режима и газообмена и использовалась для оценки адекватности анестезии.

Забор пробы газовой смеси из ДК осуществлялся при помощи двуступенчатой системы вакуумной дифференциальной откачки непосредственно из „Y“-образного коннектора АИА, присоединенного к эндотрахеальной трубке. К эндотрахеальной трубке присоединялся кварцевый капилляр длиной 2 м и с внутренним диаметром 100 μm . Газовая проба по капилляру поступала в камеру дифференциальной откачки (КДО), которая при помощи диафрагмы диаметром 20 μm соединялась с камерой масс-спектрометра, в котором использовался ионный источник (ИИ) закрытого типа. В этом случае ИИ герметично изолирован от камеры масс-спектрометра. Это приводит к повышению чувствительности масс-спектрометра приблизительно в 10 раз в сравнении с открытым ионным источником. Скорость вакуумирования КДО составляла 20 л/с. Вакуум в масс-спектрометре поддерживался при помощи турбомолекулярного насоса производительностью 60 л/с. Перепад давлений ступеней дифференциальной откачки составлял: ДК(100 mbar)–КДО($3.0 \cdot 10^{-2}$ mbar)–ИИ($1.6 \cdot 10^{-5}$ mbar) [4]. Время задержки сигнала от масс-спектрометра составляло 20 с. Для определения концентрации CO_2 и O_2 в режиме реального времени использовался квадрупольный масс-спектрометр „Prisma Plus“ (PFEIFFER VACUUM). Диапазон исследуемых масс составлял 1–50 а.е.м. В программе Quadra (Inficon), обеспечивающей работу масс-спектрометра, выбирался режим разрешающей способности, соответствующий $m/\Delta m = 50$. Величина предельного измеряемого парциального давления — $4 \cdot 10^{-12}$ mbar. Зависимость концентрации в ДК от времени для CO_2 (O_2) определялась по пику m/z 44 (32) а.е.м соответственно. Время измерения одной точки тренд-анализа составляло 10 μs .

Время дыхательного цикла определялось как расстояние между минимумами значений концентрации компонента газовой смеси и вычислялось при помощи численного дифференцирования. Для увеличения чувствительности рассматриваемого метода целесообразно определять дыхательный цикл экспериментально на основе регистрации времени дыхательного цикла инертным газом (не участвует в метаболизме), который подается в ДК АИА [5].

На рис. 1 представлены капнограмма и оксиграмма, полученные во время трансфеноидального (через полость носа) удаления опухоли

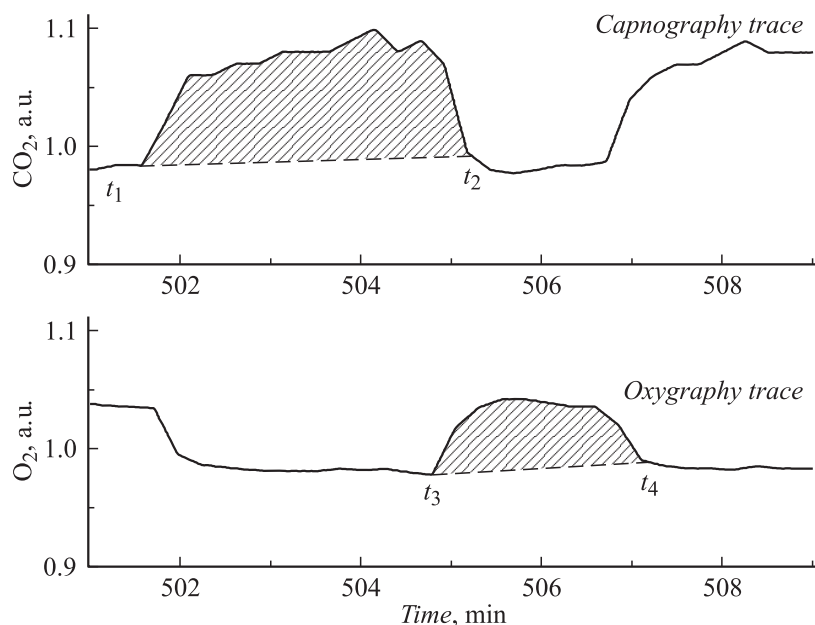


Рис. 1. Капнограмма и оксиграммa за время анестезии.

гипофиза в режиме реального времени. Рассматриваемая операция проводилась при низкочастотной сбалансированной анестезии. Поток свежей дыхательной смеси в режиме полузакрытого ДК составлял $0.61 \cdot \text{min}^{-1}$. В качестве в.в. гипнотика использовался пропофол в дозе $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Одновременно в.в. вводится анальгетик фентанил ($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$). В качестве ингаляционного анестетика использовался севофлуран в дозе, соответствующей показаниям минимальной альвеолярной концентрации [1]. Во время анестезии закись азота не использовалась. В течение всей анестезии, с интервалом 20 min, в.в. вводился фентанил. Известно, что с увеличением уровня хирургической стимуляции происходит увеличение выделения CO₂ [2], что и было зарегистрировано (рис. 2, a). Результат вычисления значений N за время анестезии представлен на рис. 2, b. Моменты времени (1, ..., 7) соответствуют следующим этапам операции: 1 — установка зеркал Кушинга (носорасширитель); 2 — резекция хрящевого и костного

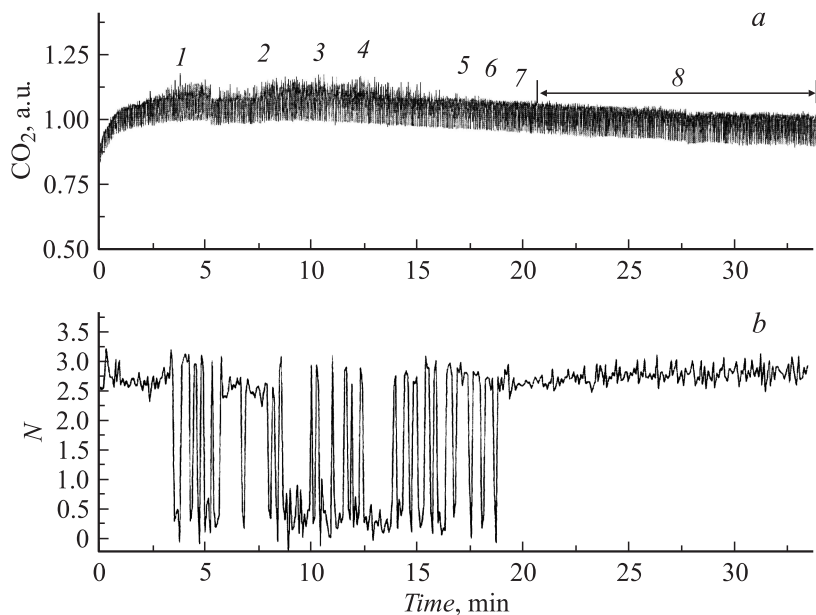


Рис. 2. *a* — капнограмма этапов анестезии, *b* — зависимость функции N от времени.

отделов перегородки носа; 3 — вскрытие передней стенки полости клиновидной пазухи; 4 — сепарация слизистой оболочки в клиновидной пазухе; 5 — трепанация дна турецкого седла; 6 — вскрытие твердой мозговой оболочки; 7 — удаление опухоли; 8 — остановка кровотечения (гемостаз). Этап, соответствующий гемостазу, представляет собой этап операции, когда хирургическая травма отсутствует. В этом случае величина N стабильна во времени. Для этапов операции, когда хирургическая травма присутствует, значения величины N претерпевают резкие скачки и можно сделать вывод, что условия обеспечения адекватности анестезии были выполнены не в полной мере. Таким образом, наиболее травматичными были следующие этапы операции: установка зеркал Кушинга, вскрытие клиновидной пазухи и удаление новообразования. На этом примере были продемонстрированы возможности рассматриваемого метода регистрировать степень хирургической агрессии в режиме реального времени.

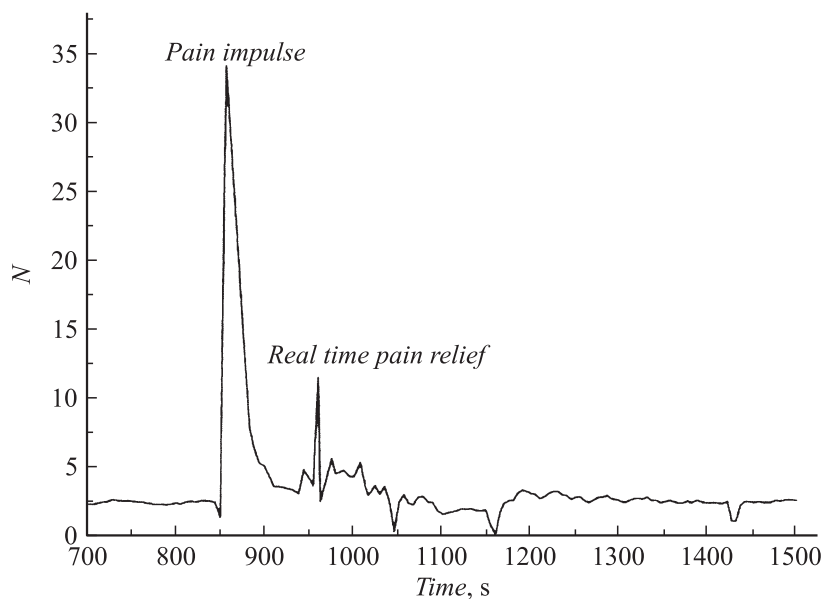


Рис. 3. Вид функции N во время болевого импульса.

На рис. 3 представлена зависимость величины N в момент введения анальгетика фентанила для купирования болевого импульса. Интервал времени, когда наблюдались резкие скачки значений величины N , характеризует силу и время действия анальгетика и может быть использован для их оценки. Метод тестировался во время 8 операций. В 6 случаях мониторинг величины N позволил фиксировать все этапы операции, в остальных случаях анестезия была адекватной.

Рассматриваемый метод имеет перспективы для мониторинга адекватности анестезиологической защиты пациента в режиме реального времени. Он очень прост в реализации и не требует дорогостоящего оборудования. Особенно ценна информация об адекватности анестезии в случае использования тотальной в.в. анестезии [6]. В отличие от сбалансированной анестезии, когда имеется возможность мониторинга ингаляционного анестетика при помощи оптического датчика, концентрация в.в. анестетика в плазме крови в режиме реального времени неизвестна. Поэтому метод, позволяющий оценивать адек-

ватность анестезии в режиме реального времени, имеет перспективы использования в клинике.

Авторы благодарят сотрудников кафедры анестезиологии и реаниматологии и клиники нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за содействие в проведении исследований.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 12-08-00402-а.

Список литературы

- [1] *Лихванцев В.В.* Анестезия в малоинвазивной хирургии. М.: Миклош, 2005. 351 с.
- [2] *Шевченко Ю.Л., Горохватский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н.* Системный воспалительный ответ при хирургической агрессии. М.: РАЕН, 2009. С. 273.
- [3] *Jaffe M.B.* // *Anesthesia & Analgesia*. 2008. V. 107. P. 890–904.
- [4] *Елохин В.А., Еришов Т.Д., Левшанков А.И., Николаев В.И., Сайфуллин М.Ф., Елизаров А.Ю.* // *ЖТФ*. 2010. Т. 80. В. 8. С. 107–112.
- [5] *Елизаров А.Ю., Левшанков А.И.* // *Письма в ЖТФ*. 2011. Т. 37. В. 23. С. 91–96.
- [6] *Смит Й., Уайт П.* Тотальная внутривенная анестезия. М.: Бином, 2006. С. 176.