

## Масс-спектрометр с мембранным интерфейсом для интраоперационного мониторинга выделения ингаляционного анестетика и CO<sub>2</sub> через кожу

© А.Ю. Елизаров,<sup>1</sup> Т.Д. Ершов,<sup>2</sup> А.И. Левшанков,<sup>3</sup> В.Ю. Черebilло<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> АО „Научные приборы“,  
190103 Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия МО РФ,  
194044 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

(Поступило в Редакцию 4 марта 2016 г. В окончательной редакции 18 апреля 2016 г.)

Реализован новый метод, позволяющий измерять концентрацию выделенного через кожу CO<sub>2</sub> и ингаляционного анестетика севофлуран во время хирургической операции. Измерения концентрации ингаляционного анестетика выполнены во время общей комбинированной анестезии (севофлуран, фентанил) и тотальной внутривенной анестезии (пропофол, фентанил). Впервые обнаружена зависимость концентрации CO<sub>2</sub> и ингаляционного анестетика от релаксации гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов под действием севофлурана и пропофола и от стресс-реакции на хирургическую травму.

### Введение

Традиционные масс-спектрометрические методы ввода газофазного образца в анализатор для измерения концентрации органических молекул, использующие капилляр или игольчатый натекатель (см., например, [1]), не реализуемы для химических соединений, выделяемых через кожу, так как приводят к образованию гематомы вследствие вакуумирования тканей. Метод, использующий ввод выделенных через кожу газов в масс-спектрометр при помощи мембранного интерфейса, свободен от указанного недостатка. Традиционно этот метод используется для экспресс-анализа концентрации органических соединений в растворах и обладает пределом их обнаружения несколько единиц ppb [2]. При использовании мембранного интерфейса выделение газов из жидких веществ осуществляется при помощи первапарации (поглощение, диффузия и испарение). Первое описание мембранного интерфейса для масс-спектрометра было представлено в 1961 году, где в качестве мембраны использовался полидиметилсилоксан (силикон) [3]. В 1963 г. этот метод впервые использовался для определения относительной концентрации O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> в воде [4]. Также масс-спектрометр с мембранным интерфейсом использовался для определения концентрации анестезиологических препаратов в плазме крови, спинномозговой жидкости и моче [5]. В настоящей работе мембранный интерфейс используется для анализа концентрации CO<sub>2</sub> и севофлурана, выделенного через кожу во время нейрохирургических операций в условиях общей комбинированной эндотрахеальной анестезии (пропофол (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O), севофлуран (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>7</sub>O), фентанил C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O) и тотальной внутривенной анестезии (пропофол, фентанил). К недостаткам

мембранного интерфейса следует отнести зависимость скорости первапарации через мембрану от температуры, полярности молекул и невозможности анализировать молекулы более 300 at.un.

### Методика

Мембранный интерфейс представляет собой вакуумную камеру объемом 2 см<sup>3</sup>. На стенке этой камеры расположен фланец с мембраной. Интерфейс соединен с вакуумной камерой масс-спектрометра фторопластовой трубкой длиной 80 см и внутренним диаметром 6 мм. В мембранном интерфейсе использовалась силиконовая мембрана толщиной 150 μm (Specialty Silicone Products), площадью 100 mm<sup>2</sup>, которая фиксировалась на фланце интерфейса при помощи титановой пористой пластины диаметром пор 200 μm и вакуумного уплотнения. С интерфейсом использовался квадрупольный масс-спектрометр PrismaPlus (Pfeiffer Vacuum). Вакуумная камера масс-спектрометра и камера интерфейса откачивались турбомолекулярным насосом производительностью 80 l/s. Вакуум в камере поддерживался на уровне 2 · 10<sup>-5</sup> mbar. Концентрация ингаляционного анестетика в дыхательном контуре во время эндотрахеальной анестезии поддерживалась при помощи наркознодыхательного аппарата S/5 Avance, Datex-Ohmeda (GE). Калибровка абсолютной концентрации севофлурана осуществлена при помощи внутреннего стандарта, выполненного из раствора аналита в оливковом масле (севофлуран практически нерастворим в воде и хорошо растворяется в жирах).

Для поддержания анестезии использовался режим минимального или метаболического потока свежей дыхательной смеси [6]. Тотальная внутривенная анесте-

зия осуществлялась в режиме целевой концентрации пропофола в крови. Его концентрация в крови поддерживалась  $3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  при помощи шприцевого насоса (B|Braun). Для поддержания анальгезии каждые 20 min внутривенно вводился 0.1 mg фентанила. Ингаляционный анестетик севофлуран используется для обеспечения анестезии во время нейрохирургических операций. Концентрация севофлурана в дыхательном контуре на вдохе и на выдохе составляла 1.75 и 1.55 vol%. Величина изменений концентрации севофлурана,  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  в дыхательном контуре наркознодыхательного аппарата не превышала 5% за время анестезии. Мембранный интерфейс фиксировался на голени пациента при помощи эластичного бинта. Его эксплуатация не оставляла следа на коже за время проведения исследования.

### Результаты и обсуждение

На рис. 1, (a) представлен масс-спектр органических соединений, выделенных через кожу во время операции по удалению опухоли головного мозга (ОГМ). Массовые пики  $m/z = 131$ ,  $m/z = 181$  соответствуют осколочным массовым пикам севофлурана. Масс-спектр чистого медикаментозного севофлурана (Sevoran, Abbott), полученный при помощи мембранного интерфейса, представлен на 1, (b). Спектр совпадает по относительной интенсивности осколочных пиков с масс-спектром, полученным при использовании газового хромато-масс-спектрометра [7]. Временная зависимость концентрации севофлурана, выделенного через кожу в течение всей анестезии, измерялась по интенсивности осколочного пика  $m/z = 131$ . Временная зависимость концентрации  $\text{CO}_2$  регистрировалась по интенсивности массового пика  $m/z = 44$ . На начальном этапе операции, когда осуществлялся доступ к ОГМ посредством трепанации

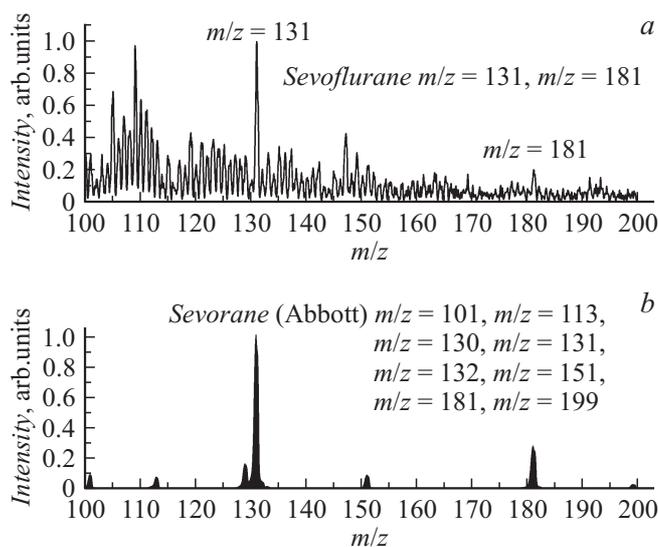


Рис. 1. a) — масс-спектр выделенного через кожу севофлурана во время ингаляционной анестезии. b) — масс-спектр севофлурана (Sevorane, Abbott).

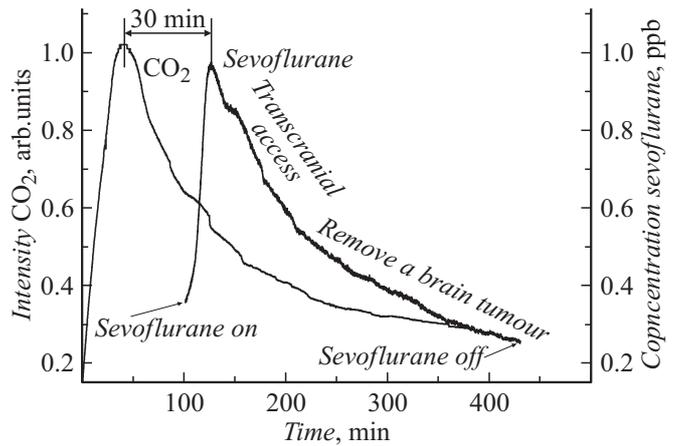


Рис. 2. Временная зависимость выделенного через кожу севофлурана и  $\text{CO}_2$ .

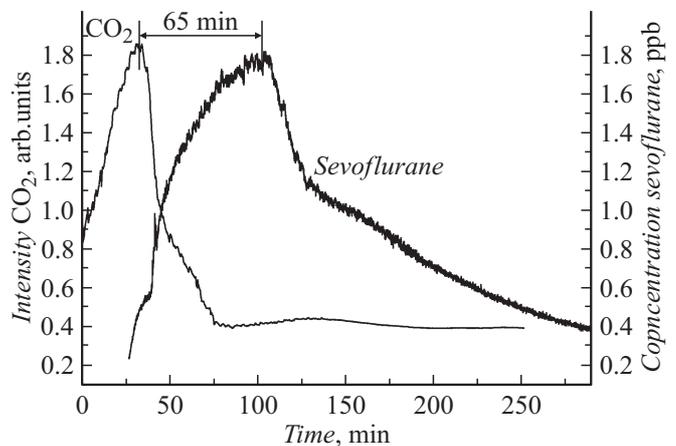


Рис. 3. То же, что и рис. 2.

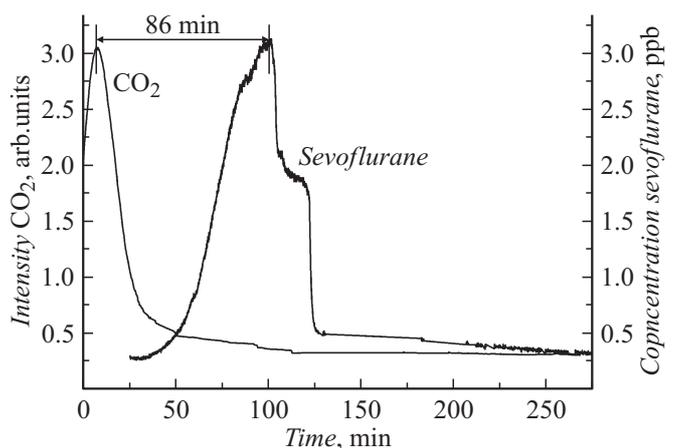
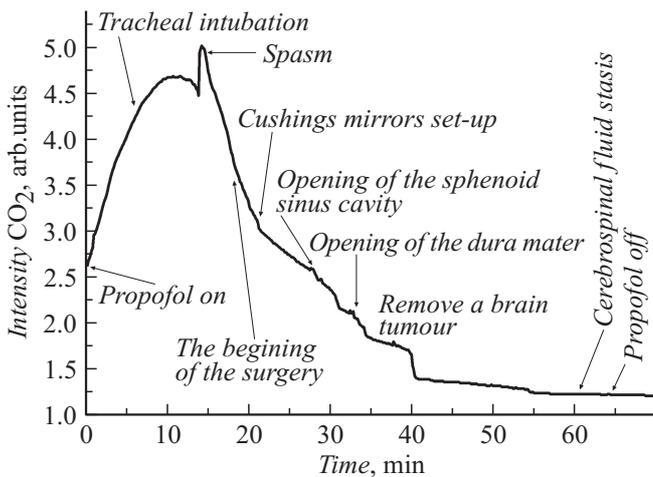
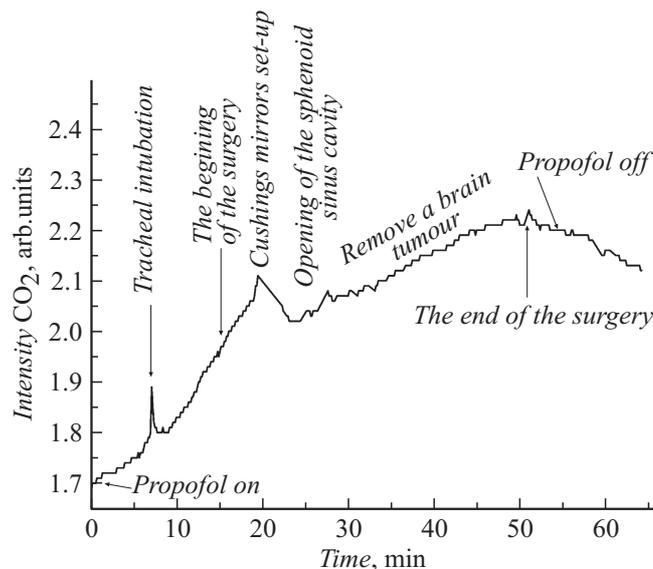


Рис. 4. То же, что и рис. 2.

череп, было зафиксировано увеличение выделения севофлурана через кожу. Затем, когда происходила сепарация ОГМ, было зарегистрировано снижение концентрации выделенного через кожу севофлурана (рис. 2).



**Рис. 5.** Временная зависимость выделенного через кожу  $\text{CO}_2$  во время тотальной внутривенной анестезии пропופолом. Этапы удаления ОГМ: установка зеркал Кушинга, вскрытие клиновидной пазухи, вскрытие твердой мозговой оболочки, удаление новообразования.



**Рис. 6.** То же, что и рис. 5.

Увеличение выделения  $\text{CO}_2$  и севофлурана через кожу обусловлено расслаблением кровеносных сосудов под действием севофлурана и стресс-реакцией на хирургическую травму. На этапе операции, когда выполнялась сепарация ОГМ от здоровых тканей головного мозга, стресс-реакция на хирургическую травму отсутствует, так как у них нет болевых рецепторов.

На рис. 3 и рис. 4 представлены результаты одновременного измерения  $\text{CO}_2$  и севофлурана, выделенных через кожу во время операции по удалению ОГМ. На начальном этапе операции, так же как и в случае, представленном на рис. 2, во время трепанации черепа также было зафиксировано увеличение концентрации выделенного через кожу  $\text{CO}_2$  и севофлурана.

Исследования были проведены на 10 анестезиях, где была получена задержка между максимумами концентрации выделения  $\text{CO}_2$  и севофлурана в интервале 30–150 min, которая обусловлена временем распределения ингаляционного анестетика в жировых тканях.

На рис. 5 представлены результаты измерения концентрации выделения  $\text{CO}_2$  через кожу во время тотальной внутривенной анестезии пропופолом. На начальном этапе операции внутривенная концентрация пропопола составляла  $3 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ . После 15 min анестезии была установлена концентрация пропопола на уровне  $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ . Сразу после начала внутривенного введения пропопола было зафиксировано увеличение выделения  $\text{CO}_2$  через кожу, которое обусловлено релаксацией гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов под действием пропопола. После достижения максимума концентрации выделения  $\text{CO}_2$  через 10 min происходит уменьшение выделения углекислого газа до концентрации ниже, чем она была до начала анестезии. Начало операции совпадает с тем моментом, когда концентрация  $\text{CO}_2$  соответствовала величине его концентрации до начала анестезии. В течение времени операции происходило снижение выделения концентрации  $\text{CO}_2$ . Нарушение монотонного вида временной зависимости для концентрации  $\text{CO}_2$  было связано с реакцией пациента на хирургическую травму (установка зеркал Кушинга, вход в клиновидную пазуху, вскрытие дна турецкого седла и твердой мозговой оболочки). После окончания травматичных этапов операции монотонность временной зависимости величины концентрации  $\text{CO}_2$  восстанавливалась (удаление опухоли, остановка кровотечения и истечения cerebrospinal fluid). Указанное снижение концентрации  $\text{CO}_2$  объясняется снижением уровня метаболических процессов под действием пропопола (см. рис. 5 [8]). На рис. 6 представлен пример не в полной мере адекватной анестезии, когда травматичные этапы операции (эндотрахеальная интубация, установка зеркал Кушинга) сопровождались резким изменением профиля кривой временной зависимости концентрации  $\text{CO}_2$ . Таким образом, стресс-реакция на хирургическую травму отражается в интенсивности выделения  $\text{CO}_2$  через кожу, что может быть использовано при клинической апробации новых анестезиологических препаратов.

## Заключение и выводы

В результате измерений в течение нескольких часов деградация свойств мембраны обнаружена не была. На примере севофлурана и пропопола продемонстрирована возможность абсолютного измерения концентрации медикаментозных препаратов, выделяемых через кожу, и оценки угнетения обменных процессов во время анестезии. Использование мембранного интерфейса в виду простоты в эксплуатации и сервисном обслуживании имеет перспективы использования в практической анестезиологии и фармакологии.

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 № 16-08-00537.

## Список литературы

- [1] Сысоев А.А., Чупахин М.С. // Введение в масс-спектрометрию. М.: Атомиздат, 1977. с. 304.
- [2] Short R.T., Fries D.P., Toler S.K., Lembke C.E., Byrne R.H. // Meas. Sci. Technol. 1999. Vol. 10. P. 1195–1201.
- [3] Michaels A.S., Bixler H.J. // J. Polymer. Sci. 1961. Vol. 60. P. 413–39.
- [4] Hoch G., Kok B. // Archives of Biochem and Biophys. 1963. Vol. 101. P. 160–70.
- [5] Cherebillo V.Yu., Elizarov A.Yu., Polegaev A.V. // Exp. Neurobiol. 2015. Vol. 24(3). P. 206–210.
- [6] Щеголев А.В., Фаизов И.И., Герасимов Д.Г., Левшанков А.И., Елизаров А.Ю. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2014. В. 10(6). С. 4–8.
- [7] Bouche M-P L.A., Van Bocxlaer J.F.P., Rolly G., Versichelen L.F.M., Struys M.M.R.F., Mortier E., De Leenheer E.A.P. // Clinical Chemistry 2001. Vol. 47(2). P. 281–291.
- [8] Елизаров А.Ю., Левшанков А.И., Фаизов И.И., Щеголев А.В. // ЖТФ. 2013. Вып. 83(10). С. 135–138.