

*На правах рукописи*



**Гурская  
Виктория Игоревна**

**ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕДУР У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗОМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург–2022

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент **Саввина Ирина Александровна**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор **Хачатрян Вильям Арамович**

**Официальные оппоненты:**

**Лазарев Владимир Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии.

**Григорьев Евгений Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «17» октября 2022 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, корп., 3, зал защиты диссертаций).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тереза, д. 39, корпус 3) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., доцент

Пшенисов Константин Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Успешное выполнение нейрохирургических вмешательств на головном мозге (ГМ) определяется вкладом факторов анестезиологического обеспечения по управлению внутричерепными объемами, сохранению удовлетворительного интраоперационного состояния мозга, надежного гемостаза и гармоничного пробуждения больного [Кондратьев А.Н. и соавт., 2020; Cottrell J., 2016]. В педиатрической анестезиологии и нейрохирургии особенно актуальны вопросы нейротоксичности общих анестетиков, специфичности и контроля системного воспалительного ответа (СВО), активации механизмов нейронального апоптоза и нейронального повреждения для развивающегося мозга под влиянием общей анестезии [Саввина И.А. и соавт., 2017; Лазарев В.В. и соавт., 2018; Vutskits L, 2017; Warner D.O. et al., 2018]. В исследованиях *in vivo* было показано, что нейропротективные эффекты общих анестетиков обусловлены молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе патофизиологических каскадов нейрональной клеточной смерти [Kotani Y. et al., 2008; Pinti M. et al., 2014]. Однако результаты экспериментальных работ нельзя однозначно экстраполировать в клинику [Landoni G. et al., 2013].

В нейрохирургии прямое многофакторное воздействие на мозговое вещество вызывает активацию системной воспалительной реакции, нейронального повреждения как в зоне операции, так и на отдалении [Jevtovic-Todorovic V., 2012; Warner D.O., 2018; Pasternak J. J., 2020]. Общие анестетики запускают механизмы реализации системного воспалительного ответа, косвенно изменяя реакцию на хирургический стресс либо прямо нарушая функции иммунокомpetентных клеток [Саввина И. А. и соавт., 2017; Yoon-Mi L. et al., 2015; Lin C.C. et al., 2017; Fei X. et al., 2020].

Мы не обнаружили исследований, посвященных изучению влияния общей анестезии в периоперационном периоде у детей младшего возраста на показатели системного воспалительного ответа, нейрональное повреждение, факторы апоптоза.

Современные достижения молекулярной биологии и доступность молекулярно-генетических исследований в клинической анестезиологии и реаниматологии позволяют изучать динамику содержания внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная и митохондриальная дезоксирибонуклеиновые кислоты (яДНК, мтДНК), малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК)) в крови у взрослых и педиатрических пациентов в условиях различных методик общей анестезии, при критических состояниях [Паншин Д.Д. и соавт., 2019; Понасенко А.В. и соавт., 2021; Jackson W.M. et al., 2016]. Результаты этих исследований представляют научный интерес с позиций изучения нейротоксического влияния общих анестетиков на развивающийся мозг.

Известно, что биомаркер нейроспецифический белок S100B у взрослых пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) используется в качестве предиктора прогностически неблагоприятного исхода заболевания [Белобородова

Н.В. и соавт., 2011; Жукова Н.В. и соавт., 2014; Baecker J. et al., 2020]. Мы не обнаружили данных о значимости биомаркера S100B в педиатрической практике для оценки периоперационного нейронального повреждения.

Очевидно, что активация нейровоспаления может быть обусловлена развитием гемической и циркуляторной гипоксии на фоне гипоперфузии вследствие острой кровопотери [White N. et al., 2015]. При продолжительных реконструктивных нейрохирургических вмешательствах у детей своевременная коррекция интраоперационной кровопотери необходима для поддержания адекватного перфузионного давления мозга (ПДМ) и церебрального кислородного статуса [White N. et al., 2015; Preethi J. et al., 2019; Meier N., 2021]. Важным моментом в периоперационном ведении пациентов с краиницеребральной диспропорцией является предупреждение развития острой интраоперационной кровопотери и церебральной гипоперфузии [Rebollar R.E. et al., 2017; Escher P.J. et al., 2021]. С этой целью необходим тщательный дооперационный контроль уровней гемоглобина для выявления исходно низких показателей, а также интраоперационный мониторинг гемоглобина на протяжении всех этапов нейрохирургического вмешательства [White N. et al., 2015].

Таким образом, оптимизация анестезиологического обеспечения детям младшего возраста с краиниостозом в периоперационном периоде на основе повышения профиля безопасности общей анестезии является актуальной проблемой педиатрической анестезиологии и нейрохирургии.

### **Степень разработанности темы исследования**

В доступной отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют данные о влиянии общей ингаляционной и внутривенной анестезии у детей младшего возраста с краиниостозом на показатели СВО, нейрональное повреждение, а использование неинвазивных способов мониторинга гемоглобина в педиатрической анестезиологии приобретает все большую актуальность, что побудило нас к проведению исследования и позволило сформулировать цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Выбор персонифицированного метода общей анестезии у педиатрических пациентов с краиниостозом при диагностических процедурах и нейрохирургических вмешательствах на основе оценки выраженности системной воспалительной реакции и модуляции иммунного ответа, нейронального повреждения, неинвазивного мониторинга уровня гемоглобина для своевременной коррекции интраоперационной кровопотери.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом на механизмы развития системной воспалительной реакции и нейронального повреждения у детей с краиниостозом при проведении МРТ-исследования головного мозга до нейрохирургического вмешательства.

2. Сравнить степень выраженности системной воспалительной реакции и нейронального повреждения у детей с краниосиндрозом в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом при проведении МРТ-исследования головного мозга на дооперационном этапе.

3. Изучить динамику содержания внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная ДНК и митохондриальная ДНК) в периферической крови педиатрических пациентов с краниосиндрозом в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом при проведении МРТ-исследования головного мозга до нейрохирургического вмешательства.

4. Определить целесообразность использования неинвазивного мониторинга показателей гемоглобина на основе применения пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo rainbow SET™ technology) в ходе оперативного вмешательства с целью своевременной коррекции интраоперационной кровопотери.

### **Научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка влияния ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом на выраженность системной воспалительной реакции и модуляцию иммунного ответа при непродолжительном воздействии общего анестетика у детей младшего возраста с краниосиндрозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые показано нейротокическое влияние ингаляционного анестетика севофлурана в сравнении с внутривенной седацией пропофолом у детей с краниосиндрозом первого года жизни в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые исследованы уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК в периферической крови у детей младшего возраста с краниоцеребральной диспропорцией в сравнении с группой здоровых детей до 1 года и взрослых здоровых добровольцев.

Впервые выявлено высокое содержание внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерная ДНК, митохондриальная ДНК) у детей первого года жизни - пациентов с краниосиндрозом и здоровых детей, - в сравнении со взрослыми здоровыми добровольцами, предложены патофизиологические гипотезы, способные объяснить полученные научные факты.

Впервые обнаружено, что севофлуран вызывает снижение уровней внеклеточной ядерной ДНК в плазме крови после проведения общей анестезии при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у детей младшего возраста с краниосиндрозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые показано, что использование пульсоксиметра Masimo Radical-7 (Masimo rainbow SET™ technology) для неинвазивного мониторинга показателей гемоглобина в интраоперационном периоде дает временные преимущества в выявлении снижения уровня гемоглобина и выставлении показаний к гемотрансфузии при обширных нейрохирургических вмешательствах по поводу коррекции краниосиндроза; выявлена высокая корреляционная связь между

показателями неинвазивного измерения прибора и лабораторными капиллярными пробами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Ожидаемые результаты исследования улучшат periоперационное ведение нейрохирургических пациентов детского возраста с краниосиностозом на основе повышения профиля безопасности общей анестезии.

Персонифицированный подход к выбору метода общей анестезии при нейрохирургическом лечении с учетом направленности биохимических реакций СВО, нейронального повреждения и апоптоза позволит снизить нейротоксический эффект общей анестезии у детей младшего возраста с краниосиностозом.

Выявленная зависимость уровней циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот (ядНК, мтДНК) в плазме крови от возраста пациентов, а также исходные высокие показатели значений ядНК и мтДНК у детей первого года жизни по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами расширяют представления в области механизмов иммунной регуляции и прогнозирования системной воспалительной реакции после применения ингаляционных и внутривенных анестетиков в педиатрической практике.

Впервые продемонстрирована клиническая значимость неинвазивного динамического мониторинга уровней гемоглобина с помощью пульсоксиметра Masimo Radical-7 при реконструктивных нейрохирургических вмешательствах по поводу краниосиностоза, сопровождающихся выраженной кровопотерей.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилось применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании использовались клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования. Предмет исследования — динамика показателей биомаркеров системной воспалительной реакции, динамика уровней циркулирующих внеклеточных нуклеиновых кислот, значения гемоглобина, измеренного тремя различными способами. Объект исследования — дети младшего возраста с установленным диагнозом краниосиностоз, здоровые дети младшего возраста, взрослые здоровые добровольцы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Кратковременное воздействие ингаляционного анестетика севофлурана и внутривенного гипнотика пропофола влияет на динамику биохимических маркеров системной воспалительной реакции и модуляцию иммунного ответа у детей младшего возраста с краниосиностозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

2. Персонифицированный выбор методики общей анестезии между севофлураном и пропофолом при нейрохирургическом лечении детей младшего

возраста с краниосиностозом основывается на динамической оценке нейроспецифического белка S100B в качестве маркера нейронального повреждения и активации нейронального апоптоза.

3. Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК и митохондриальной ДНК) в плазме крови достоверно отличается у детей младшего возраста и взрослых здоровых добровольцев. Ингаляционная анестезия севофлураном влияет на концентрацию внеклеточной ядерной ДНК у детей с краниосиностозом.

4. Неинвазивный мониторинг показателей гемоглобина с помощью технологий Masimo rainbow в интраоперационном периоде при нейрохирургических вмешательствах коррекции краниосиностоза позволяет фиксировать снижение значений гемоглобина и выставлять показания для гемотрансфузии в более ранние сроки в сравнении с интервальными лабораторными данными.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследований внедрены в работу отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для детей №3 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), отделения анестезиологии и реанимации №1 ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» (г. Санкт-Петербург), используются в учебно-педагогической работе кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург), кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением специальной литературы, достаточным количеством наблюдений, включенных в исследование, репрезентативностью выборки включенных в статистический анализ изученных показателей, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и использованием методик статистической обработки полученных цифровых данных.

По теме диссертации опубликовано десять печатных работ, из которых две публикации представлены в научных изданиях из перечня рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов научных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых полно отражены основные результаты диссертационного исследования. Получен 1 патент РФ на изобретение № 2762912 (RU).

Результаты диссертационного исследования представлены на 17-м Всемирном Конгрессе Анестезиологов (17<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists), (г. Прага,

2021 г.); на 18-м Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов России (он-лайн, 2020 г.); на научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (он-лайн, 2020 г.); на 19-м Съезде Федерации Анестезиологов и Реаниматологов России (он-лайн, 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В. И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания №2 от 30.03.2022 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 109 страницах, включает 6 таблиц и 28 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 215 источников (из них отечественных — 28, иностранных — 187).

### **Личное участие автора в получении результатов**

Участие автора в исследовании заключается в разработке основных методологических принципов, планировании, наборе и анализе фактического материала. Автором лично выполнялись предоперационный осмотр пациентов, анестезиологическое обеспечение МРТ-исследований и оперативных вмешательств у всех пациентов, включенных в исследование. Доля участия автора в проведенном исследовании составляет более 95%, а в обобщении и анализе материала до 100%.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

На базе отделений нейрохирургии для детей №7 и анестезиологии и реанимации для детей №3 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ проведено проспективное когортное контролируемое клиническое исследование, одобренное комитетом по Этике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол № 07112019 из заседания № 11-19 от 11 ноября 2019 г.) и ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (протокол № 12/12 от 21.12.2020 г.). Все исследуемые пациенты разделены 5 групп (рисунок 1).



Рисунок 1 - Распределение пациентов по группам исследования

III и IV группы сравнения полученных данных молекулярно-генетического исследования.

Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов, вошедших в исследование

	I группа	II группа	III группа	IV группа**	V группа
Вес, кг*	8,53±2,39	8,87±2,83	8,63±2,73	72,63±2,56	9,12±2,74
Возраст, месяцы*	7,84±4,21	8,13±3,62	7,87±2,84	324,72±14,83	8,77±2,81
Время анестезии, мин*	27,39±5,61	29±4,93	-	-	180,47±6,83
Мальчики (абс.число/%)	15/65%	9/60%	6/60%	6/60%	4/40%
Девочки (абс.число/%)	8/35%	6/40%	4/40%	4/40%	6/60%

Примечание. Показатели веса, возраста и пола между группами I, II, III и V не имели достоверных различий. \* - данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; \*\* - группа взрослых пациентов.

Критерии включения для I, II и V групп: получение информированного согласия от официальных опекунов ребенка на участие в исследовании; срок

гестации 37 недель и более; отсутствие внутриутробной инфекции и перенесенных в анамнезе инфекционных заболеваний; отсутствие неврологического дефицита; оценка при рождении по шкале Апгар 7-9 баллов; отсутствие приема каких-либо лекарственных препаратов, хирургических вмешательств раннее; лабораторные данные крови, соответствующие возрастным нормам. Критерии исключения для I, II и V групп: срок гестации 37 недель и менее; хронические заболевания; постоянный прием фармакологических препаратов; дети с неврологическим дефицитом; декомпенсированные формы краниосиностоза; пациенты, перенесшие вирусную или бактериальную инфекцию менее чем за 4 недели до даты МРТ-исследования ГМ. По классификации оценки физического статуса Американского общества анестезиологов (ASA) все пациенты отнесены к I или II классу.

Требование для III группы пациентов: дети доношенные, первого года жизни; отсутствие хронических заболеваний инфекционного и соматического профиля; отсутствие постоянного приема каких-либо препаратов или же за две недели до забора образца крови; отсутствие нейрохирургической и неврологической патологии. IV группа - взрослые здоровые добровольцы без хронических заболеваний и вредных привычек, не принимающих каких-либо лекарственных средств на постоянной основе.

### *Методы анестезиологического обеспечения*

Перед МРТ-исследованием ГМ и, соответственно, до подачи анестетика, осуществлялась постановка периферического венозного катетера с забором первого образца крови. На область предполагаемой катетеризации за 60 минут выполнялась аппликация местноанестезирующего крема Эмла 5% (Ресифарм Карлскуга АБ, Швеция) в соответствии с инструкцией по применению у детей. Далее проводилась индукция и поддержание анестезии:

1. Анестезия севофлураном: индукция 8 об. % с потоком воздушно-кислородной смеси 8 л/мин ( $\text{FiO}_2=0,8$ ) в течение 2 минут через неплотную лицевую маску, фиксированную силиконовыми держателями, поддержание анестезии: 2,0–2,5 об. % севофлурана с потоком воздушно-кислородной смеси 1,5–2,5 л/мин ( $\text{FiO}_2=0,45$ ), что соответствовало 1 MAK (Edmond I., Eger I.I., 2001).

2. Анестезия (седация) пропофолом: индукция в дозе 2–3 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг/кг·ч<sup>-1</sup> внутривенно микроструйно в течение всего периода проведения МРТ.

Проведение анестезии и мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, неинваз. АД,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{etCO}_2$ ) проводились с помощью МРТ-совместимого оборудования.

По окончании исследования прекращалась подача анестетика и выполнялся второй забор образца крови. Дети просыпались в течении 2–3 мин. Ни у одного ребенка, вошедшего в исследование, не зафиксировано осложнений при проведении анестезии.

### *Методы лабораторной диагностики биомаркеров системной воспалительной реакции*

Образцы крови были немедленно транспортированы в лабораторию с последующим центрифугированием пробирок для получения сыворотки. Концентрацию интерлейкинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF $\alpha$  в крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе. Концентрацию белка S100B в крови определяли иммуноферментным методом. Нижний порог чувствительности составляет 50 нг/л.

### *Методы молекулярно-генетического исследования*

После получения плазмы аликвотированные пробирки использовали для выделения ДНК. Анализ уровней ДНК проводили с помощью количественной ПЦР в реальном времени по описанной ранее методике [Паншин с соавт., 2019]. Для детекции ДНК использовали соответствующие праймеры.

### *Неинвазивные технологии мониторинга показателей гемоглобина*

Для определения показателей гемоглобина неинвазивным методом в интраоперационном периоде у V группы пациентов использовали пульсоксиметр Masimo Radical-7, с технологией непрерывного неинвазивного контроля гемоглобина (SpHb). Для сравнительного анализа показаний прибора использовали забор капиллярной пробы и пробы из центральной вены определения гемоглобина каждые 90 минут при одновременной регистрации неинвазивного гемоглобина.

### *Методы статистической обработки*

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 20, Stata 12, R-studio. Для обработки результатов использованы: анализ различий для независимых выборок (параметрический t-критерий и непараметрический Вилкоксона и U-тест Манна-Уитни); для связанных выборок параметрический t-критерий и непараметрический критерий Мак-Немара. Проведен регрессионный анализ. Для всех коэффициентов и значений тестов был дан анализ надежности при уровне значимости 5% и 1%.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### *Динамика биомаркеров системной воспалительной реакции IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиностозом при МРТ-исследовании головного мозга*

В ходе исследования выявлено, что концентрации IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  были существенно выше в группе использования севофлурана, чем в группе с пропофолом, однако различия зафиксированы на разных уровнях значимости: для IL-8, TNF $\alpha$  на уровне 5%, а для IL-10 на уровне 10%. Полученные данные отчетливо отражены на рисунках 2, 3, 4.

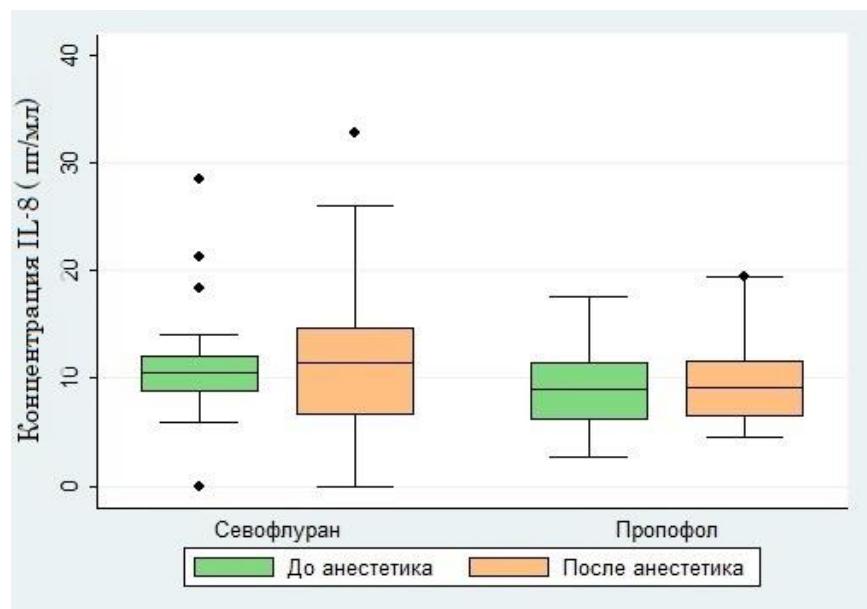


Рисунок 2 - Динамика концентрации IL-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

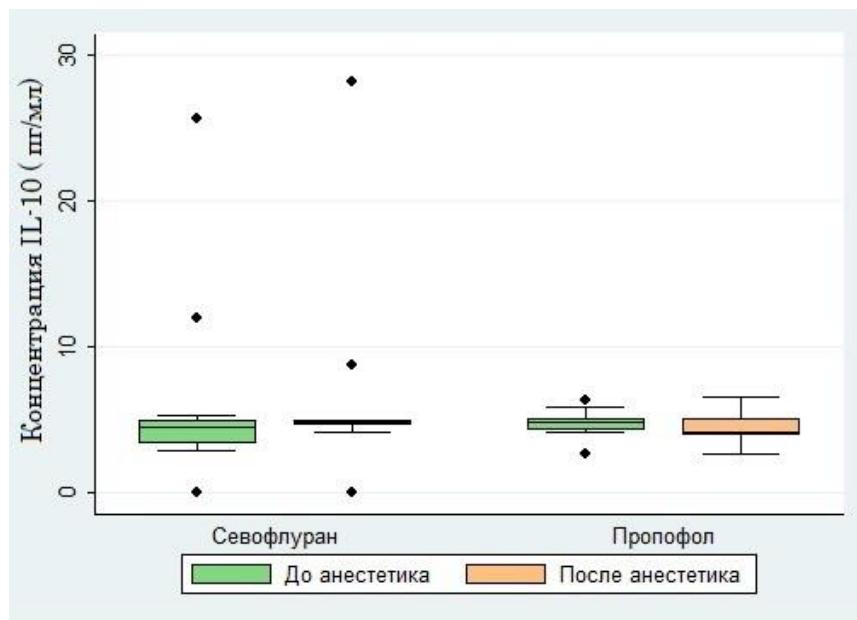


Рисунок 3 - Динамика концентрации IL-10 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

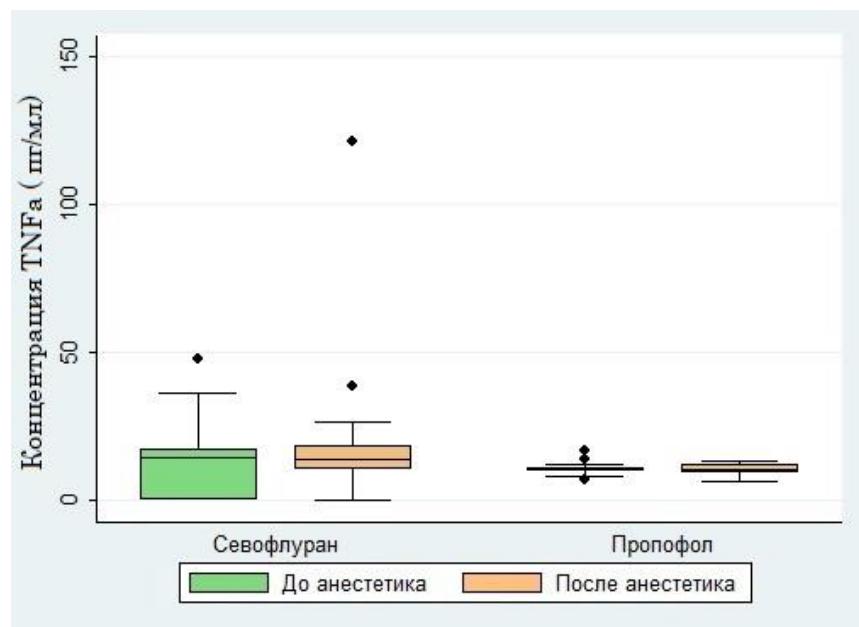


Рисунок 4 - Динамика концентрации TNF $\alpha$  в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p < 0,01$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

Повышение концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  (рисунок 2-4 соответственно) до и после воздействия севофлурана, вероятно, объясняется избирательными механизмами иммунологической реактивности, связанными с возрастом — до 1 года жизни. В отношении пропофола полученные данные о неизменном уровне TNF $\alpha$  до и после его применения, совпадают с результатами зарубежных коллег в контексте изучения антиоксидантных свойств пропофола: пропофол не повышает синтез TNF $\alpha$  и содержание провоспалительного пула цитокинов. В нашем исследовании при воздействии пропофола исходные показатели TNF $\alpha$  в 3 раза превышали верхнюю границу референсных значений и практически не изменились после седации пропофолом в дозе 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$ .

В отношении уровня провоспалительного цитокина IL-6 не было получено достоверных различий в значениях ( $p > 0,05$ ) как при анестезии севофлураном, так и при внутривенной седации пропофолом, однако имеется достоверно незначимая тенденция к увеличению IL-6 после применения пропофола (рисунок 5).

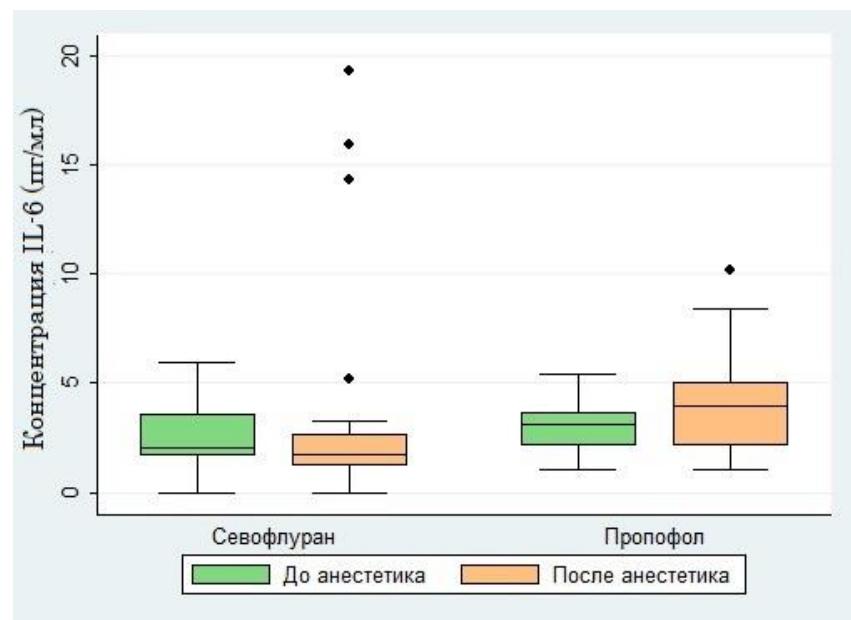


Рисунок 5 – Динамика концентрации IL-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп;  $p>0,05$  в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

На основании коэффициентов корреляции отмечено, что между измерениями до и после воздействия анестетика нет связи для IL-10 и TNF $\alpha$  для группы пациентов, которые получали севофлуран. В остальных случаях связь есть - пациенты с более высокими значениями до получения анестетика имели и более высокие значения после (таблица 2).

Таблица 2 - Коэффициенты корреляции Спирмена для севофлурана и пропофола

Лаб. показатель \ Аnestетик	IL-6	IL-8	IL-10	TNF $\alpha$	S100B
Севофлуран	0,5216	0,6873	0,2570	0,1810	0,7294
Пропофол	0,7439	0,8305	0,4699	0,7804	0,4081

#### *Динамика нейроспецифического белка S100B при ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиндрозом при МРТ-исследовании головного мозга*

При исследовании нейроспецифического белка S100B определялось достоверное ( $p=0,000347$ ) увеличение его уровня в сыворотке крови при использовании севофлурана в концентрации 2,0-2,5 об. % (1 МАК) (рисунок 6). При внутривенной седации пропофолом 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$  отмечалось статистически незначимое снижение концентрации нейроспецифического белка S100B ( $p>0,05$ ) (рисунок 6).

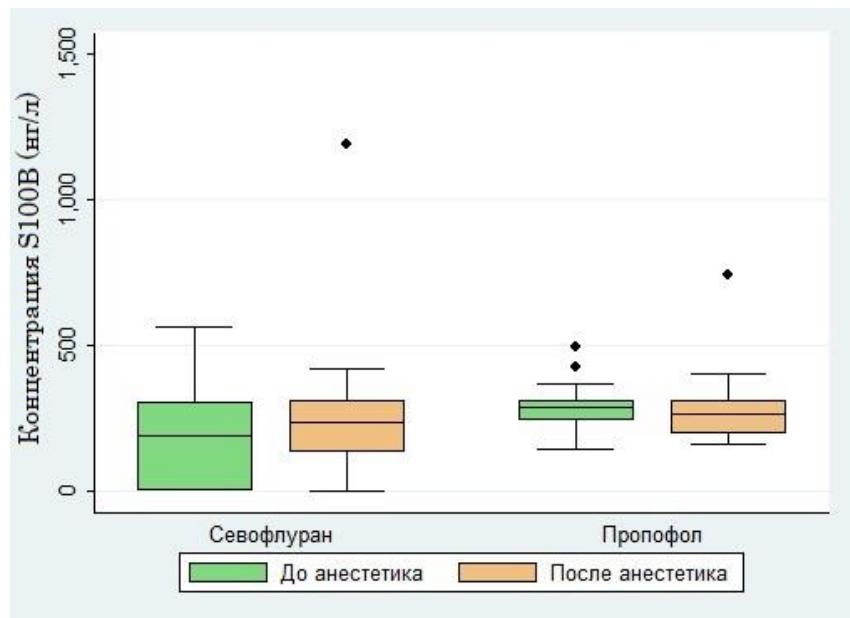


Рисунок 6 - Динамика концентрации S100B в плазме крови у пациентов в группе севофлурана ( $p < 0,05$ ) в сравнении со значениями в группе пропофола ( $p > 0,05$ )

*Динамика внеклеточных нуклеиновых кислот (ядерной ДНК, митохондриальной ДНК) в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиностозом при МРТ-исследовании головного мозга*

На первом этапе исследования определяли влияние возраста и наличия заболевания краниосиностоза на уровни циркулирующих ДНК. Для этого сравнили уровни яДНК и мтДНК в плазме крови здоровых взрослых (группа IV) и детей без краниосиностоза (группа III) с основными группами детей (I и II).

Было установлено, что уровни яДНК и мтДНК повышены у детей без краниосиностоза по сравнению со здоровыми взрослыми примерно в 200 раз ( $p < 0,001$ ) (рисунок 7) и 4 раза ( $p = 0,013$ ) (рисунок 8) соответственно. Уровни яДНК и мтДНК у I, II и III не различаются (рисунок 7, рисунок 8).

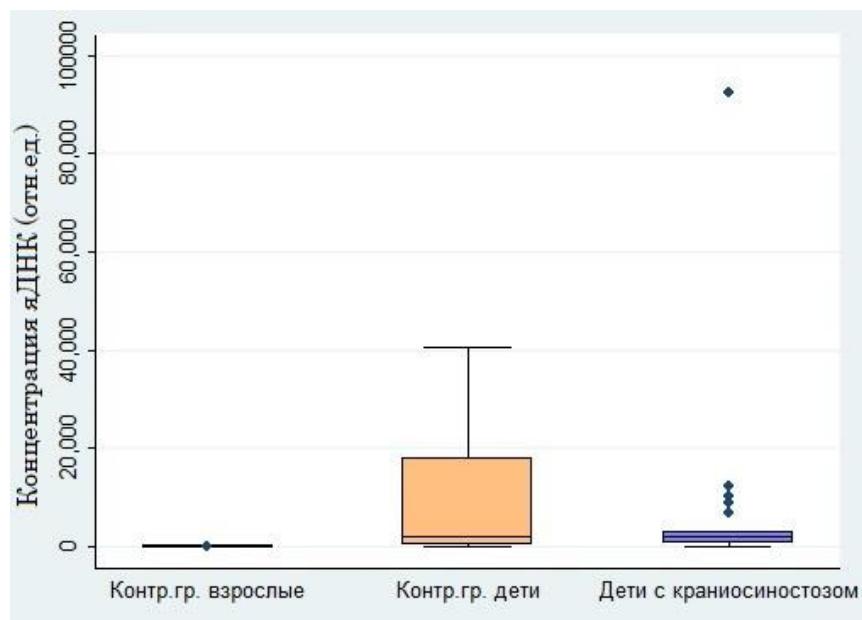


Рисунок 7 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом.  
Горизонтальные линии соответствуют медианам

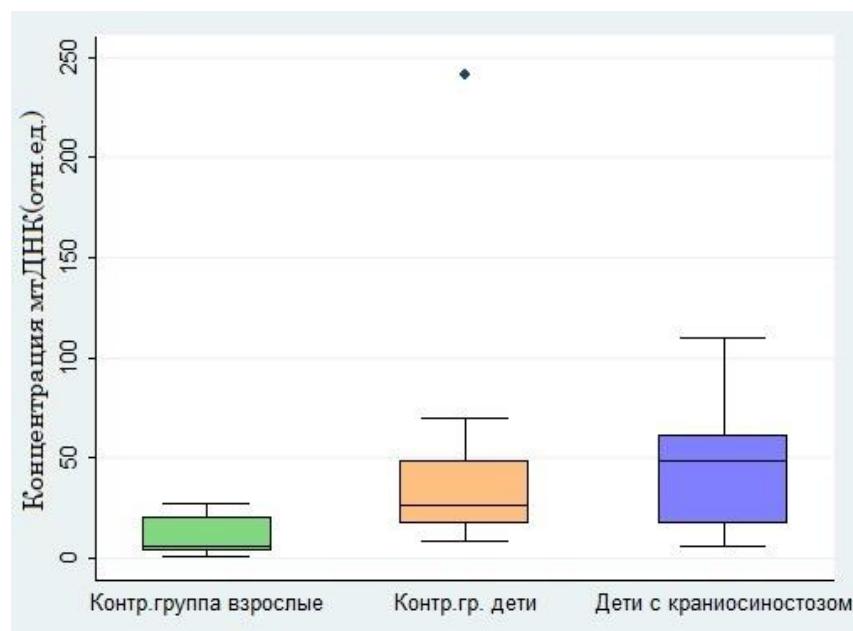


Рисунок 8 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом. Горизонтальные линии соответствуют медианам

В ходе действия анестезии с севофлураном уровни яДНК понижаются примерно в 7 раз ( $p=0,043$ ) (рисунок 9), а уровни мтДНК не меняются (рисунок 10).

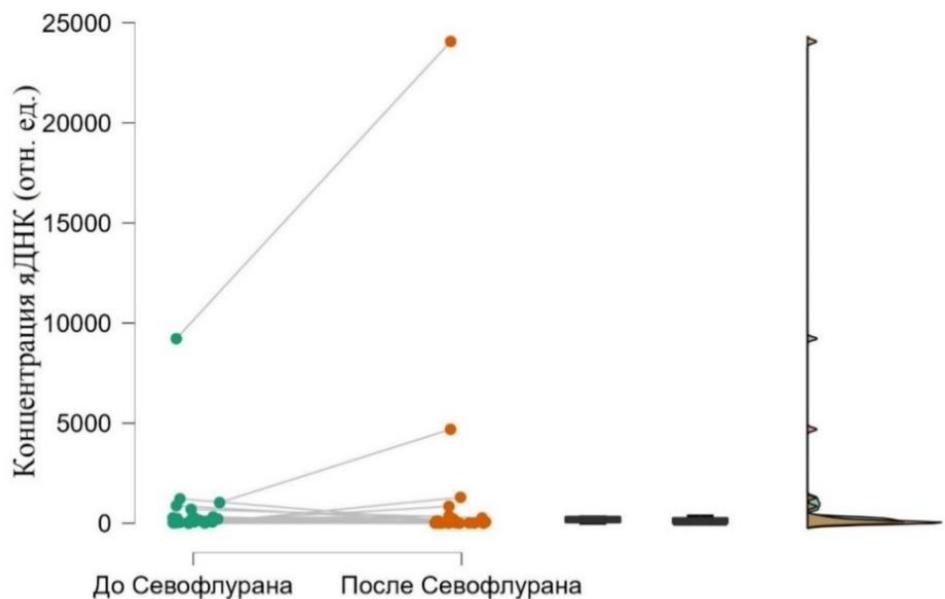


Рисунок 9 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

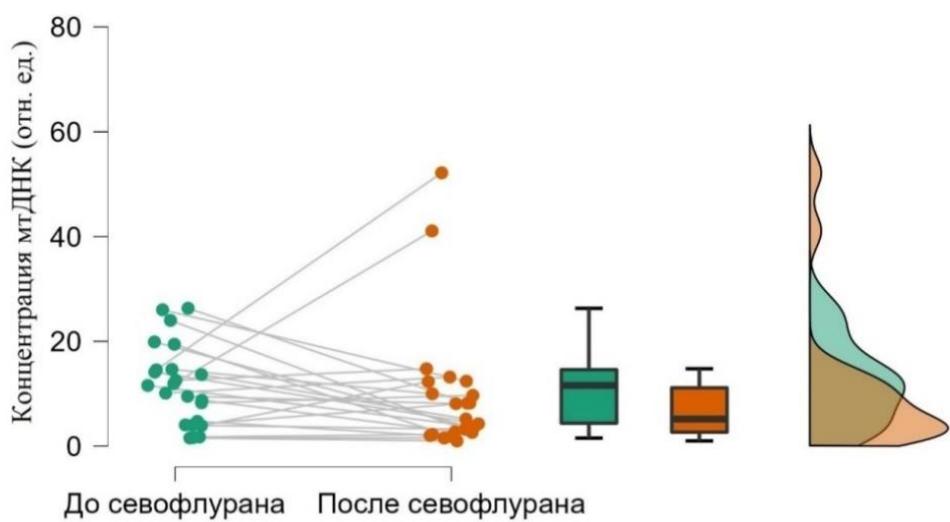


Рисунок 10 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

При проведении седации пропофолом уровни яДНК и мтДНК не меняются (рисунок 11, рисунок 12).

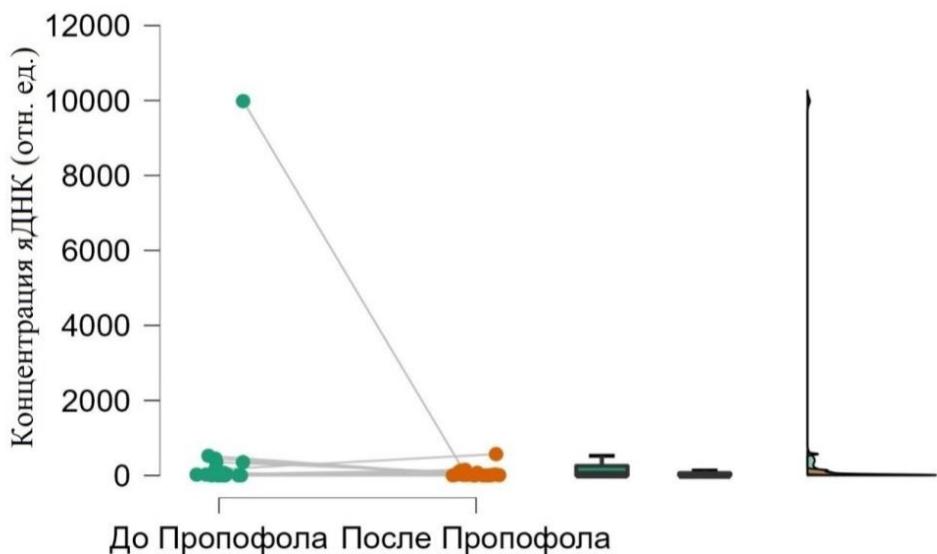


Рисунок 11 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краиносиностозом до и после седации с применением пропофола

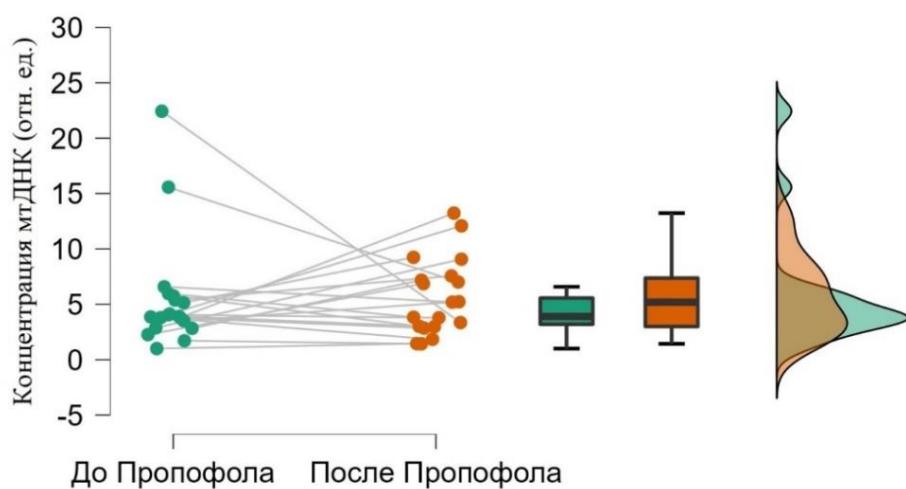


Рисунок 12 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краиносиностозом до и после седации с применением пропофола

По сравнению со здоровыми взрослыми, у детей первого года жизни (независимо от наличия краиносиностоза) наблюдается повышение уровней яДНК, так мтДНК. Предполагаемые причины этого явления следующие: у детей может быть повышен уровень апоптоза – запрограммированной гибели избыточного количества нейронов, связанного с процессами роста и развития клеток мозга в перинатальном периоде; высокая иммунная реактивность у детей первого года жизни; вероятно у детей повышенено содержание в крови незрелых эритроцитов, которые содержат ядра и митохондрии и избавляются от этих органелл уже в кровотоке; у детей может быть понижена активность ДНКазы в

крови. Полученные данные совпадают с исследованием Skoglund C. с соавт. (2021), где у детей с сахарным диабетом младшего возраста и контрольной группой здоровых детей наблюдались высокие уровни внеклеточной мtДНК и яДНК. Некоторые авторы выделяют происхождение внеклеточных нуклеиновых кислот в крови у здоровых людей как результат апоптоза лимфоцитов и других ядроодержащих клеток (Vishu Swarup, Rajeswari M.R., 2007).

В качестве возможных причин понижения уровня циркулирующей яДНК при анестезии севофлураном можно предложить следующие: генотоксическая активность севофлурана; влияние на активность ДНКазы в крови; влияние на способность почек или легких к выведению из крови циркулирующей ДНК.

#### *Анализ неинвазивного измерения показателей гемоглобина у детей с краиносинтозом в интраоперационном периоде*

При оценке интраоперационного уровня гемоглобина, полученного тремя способами в трех точках измерения: прибор пульсокисметр Masimo Radical-7 для неинвазивного измерения гемоглобина, венозная проба из центральной вены и капиллярная проба, выявлены разные средние значения (рисунок 13).

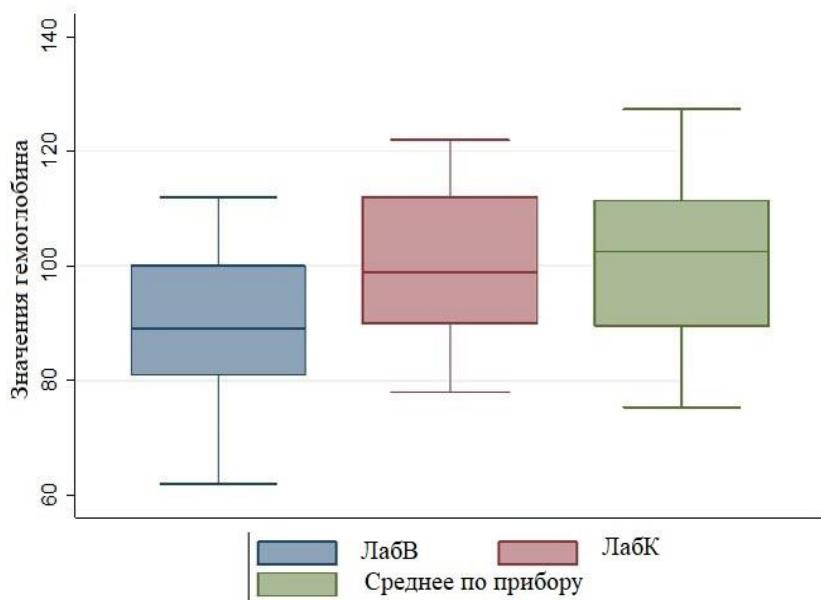


Рисунок 13 - Данные средних значений гемоглобина, измеренного тремя способами: прибор для неинвазивного измерения гемоглобина Masimo Radical-7 (среднее по прибору), венозная проба (ЛабВ) из центральной вены и капиллярная проба (ЛабК)

Между значениями уровня гемоглобина капиллярной пробы и данных прибора различия несущественны ( $p > 0,05$ ).

При анализе корреляционной связи между измерениями уровня гемоглобина каждым способом отмечен высокий коэффициент парной корреляции между значениями прибора и капиллярной пробой (коэффициент 0,8993) (таблица 3).

Таблица 3 - Коэффициенты парной корреляции результатов измерения уровня гемоглобина разными способами

	Прибор	ЛабВ	ЛабК	Среднее по прибору	Различие (кап тест)	Различие (венозн пр.)
Прибор	1,0000	-	-	-	-	-
ЛабВ	0,8503	1,0000	-	-	-	-
ЛабК	0,8822	0,9007	1,0000	-	-	-
Среднее по прибору	0,9359	0,8179	0,8993	1,0000	-	-
Различие (кап тест)	0,6664	0,3282	0,2368	0,5071	1,0000	-
Различие (венозн пр.)	0,6355	0,1340	0,3398	0,5624	0,7733	1,0000

Методика непрерывного неинвазивного определения содержания гемоглобина крови на основе многоволновой спектрофотометрии по технологии Masimo Rainbow SET в нашем исследовании позволила более ускоренно реагировать на снижение гемоглобина и своевременно начать гемотрансфузию.

## Выводы

1. Повышение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов IL-8, IL-10 ( $p<0,05$ ), TNF $\alpha$  ( $p<0,01$ ), нейроспецифического белка S100B ( $p=0,000347$ ) в плазме крови у детей с краниосиндрозом отмечалось при ингаляционной анестезии севофлураном в концентрации 2,0-2,5 об.% (1 МАК) на этапе МРТ-исследования до нейрохирургического вмешательства; при внутривенной седации пропофолом 2,5 мг/кг·ч $^{-1}$  - статистически незначимое повышение провоспалительного цитокина IL-6 и снижение белка S100B ( $p>0,05$ ).

2. Выявлено превышение значений ядерной ДНК ( $p<0,001$ ) и митохондриальной ДНК ( $p=0,013$ ) в плазме крови у здоровых детей и пациентов с краниосиндрозом по сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами. При ингаляционной анестезии севофлураном уровни ядерной ДНК снижаются ( $p=0,043$ ), уровень митохондриальной ДНК остается неизменным. При внутривенной седации пропофолом уровни ядерной ДНК и митохондриальной ДНК не меняются.

2. При сравнении способов неинвазивного (Masimo rainbow SET™ technology) и лабораторного измерений показателей гемоглобина в интраоперационном периоде у детей с краниосиндрозом выявлена высокая корреляционная зависимость между значениями пульсоксиметра Masimo Radical-7 и капиллярной пробой (коэффициент парной корреляции = 0,8993), что позволяет использовать неинвазивный мониторинг в качестве альтернативы инвазивному измерению.

3. С позиций повышения профиля безопасности и снижения рисков нейротоксичности общей анестезии детям с краниосиндрозом показана тотальная внутривенная анестезия с использованием пропофола при

диагностических исследованиях и нейрохирургических вмешательствах согласно полученным результатам проведенного исследования.

### **Практические рекомендации**

1. Пациентам с крациоцеребральной диспропорцией следует проводить седацию пропофолом при выполнении нейровизуализационного диагностического исследования - МРТ головного мозга, - по следующей схеме: индукция в дозе 2-3 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу  $2,5 \text{ мг/кг}\cdot\text{ч}^{-1}$  внутривенно микроструйно в течение всего периода выполнения МРТ. В процессе нейровизуализационного исследования необходимо осуществлять мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, неинваз. АДсист., диаст., среднее; SpO<sub>2</sub>; etCO<sub>2</sub>) с помощью МРТ-совместимого монитора.

2. В случае ингаляционной методики анестезиологическое обеспечение осуществляется с помощью МРТ-совместимого наркозно-дыхательного аппарата, выполняется индукция севофлураном 8 объемных % с потоком воздушно-кислородной смеси 8 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,8$ ) в течение 2 минут через неплотную лицевую маску, фиксированную силиконовыми держателями к голове пациента, поддержание анестезии 2,0 – 2,5 объемных % севофлурана с потоком воздушно-кислородной смеси 1,5 - 2,5 л/мин ( $\text{FiO}_2 = 0,45$ ), что соответствует 1 МАК.

3. Для предупреждения развития ажитации и психомоторного беспокойства после ингаляционной анестезии севофлураном во время нейровизуализационных исследований головного мозга (КТ, МРТ, ПЭТ) у детей с краиносиндрозом рекомендовано сразу после прекращения исследования ввести внутривенно болюсно пропофол в дозе 1 мг/кг.

4. Выбор персонализированной методики общей анестезии между севофлураном и пропофолом для детей при нейрохирургическом лечении заключается в проведении МРТ головного мозга под воздействием анестетика севофлурана в течение 30-40 минут, осуществляют забор крови для определения уровня белка S100B до индукции анестезии и после выключения подачи севофлурана и завершения МРТ головного мозга, при приросте концентрации в крови белка S100B в 2-3 раза от исходного уровня завершают выбор анестетика в пользу тотальной внутривенной анестезии пропофолом для этапа нейрохирургического вмешательства.

5. Целесообразно использование непрерывного неинвазивного мониторинга содержания гемоглобина крови с помощью пульсокисметра Masimo Radical-7 в качестве динамического мониторинга гемоглобина, что позволяет фиксировать снижение значений гемоглобина и выставлять показания для гемотрансфузии в более ранние сроки в сравнении с интервальными лабораторными данными.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Дальнейшее исследование в рамках данной научной тематики касается молекулярно-генетических аспектов обнаружения факторов риска развития нейрокогнитивного дефицита после общей анестезии, информативности BIS-мониторинга в структуре общей анестезии в плане прогнозирования развития послеоперационной когнитивной дисфункции у детей младшего возраста.

## СПИСОК РАБОТ, ПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гурская, В.И. Применение ингаляционного анестетика севофлурана в педиатрической анестезиологии (обзор литературы) / В.И. Гурская, И.А. Саввина // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2018. – Спец.выпуск. – С. 61-64.
2. Гурская, В.И. Молекулярно-генетические аспекты системного воспалительного ответа в условиях общей ингаляционной анестезии севофлураном у детей / В.И. Гурская // Сборник тезисов «Всероссийская молодежная медицинская конференция с международным участием «Алмазовские чтения 2018»: Трансляционная медицина. - 2018. - Приложение № 3. - С. 107.
3. Факторы риска интраоперационной кровопотери при нейрохирургических вмешательствах у детей с краниосиностозами / В.И. Гурская, К.А. Сулин, В.П. Иванов [и др.] // Сборник тезисов «XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Поленовские чтения»: Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – Том X. - Спец.выпуск.- 2018.- С.67 – 68.
4. Предикторы интраоперационной кровопотери при нейрохирургических вмешательствах у детей с краниостенозами / В.И. Гурская, К.А. Сулин, В.П. Иванов [и др.] // Сборник тезисов XVII съезда Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», - Санкт-Петербург, 2018. - С.55-56.
5. Ингаляционная анестезия севофлураном, системный воспалительный ответ и нейротоксичность у детей с несиндромальными формами краниосиностозов / В.И. Гурская // Сборник тезисов «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», - Санкт-Петербург, 2020. – С. 19-20.
6. Белок S100B как маркер церебрального повреждения у детей с краниосиностозами в periоперационном периоде: [Электронный ресурс]/ В. И. Гурская, К. А. Сулин, В. П. Иванов [и др.] // Сборник тезисов «VII ежегодная конференция нейрохирургов северо-западного федерального округа» Биомедицинский журнал МЕДЛАЙН.РУ. – 2020. – Режим доступа: URL:[http://www.medline.ru/conference/sbornik\\_nh7v/t39.pdf](http://www.medline.ru/conference/sbornik_nh7v/t39.pdf) (дата обращения 17.03.2022).
7. Gurskaia, V.I. Effect of sevoflurane anesthesia on systemic inflammatory response in children with craniosynostosis undergoing MRI examination / N. Dryagina, V. Ivanov, I. Savvina // Abstract Book 17th World Congress of Anaesthesiologists . - 2021. – p. 1221.
8. Gurskaia, V.I. Intraoperative evaluation of non-invasive hemoglobin in children with craniosynostosis / O. Pulkina, V. Ivanov, I. Savvina // Abstract Book 17th World Congress of Anaesthesiologists . - 2021. – p. 1222.
9. Влияние общей анестезии на системный воспалительный ответ и нейрональное повреждение у детей с краниосиностозом в периоперационном

периоде / В.И. Гурская, Н.В. Дрягина, В.П. Иванов [и др.] // **Анестезиология и реаниматология.** – 2021. - №1. – С. 39-45.

10. Системный воспалительный ответ у грудных детей с краиностенозом при седации пропофолом / В.И. Гурская, В.П. Иванов, В.Ю. Новиков [и др.] // **Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 297-306.

11. Патент №2762912 Российской Федерации, МПК A61M19/00 (2006.01). Способ выбора персонифицированной методики общей анестезии между севофлураном и пропофолом для детей при нейрохирургическом лечении: № 2020137187: заявлено 11.11.2020: опубл. 23.12.2021 / Саввина И.А., Гурская В.И., Дрягина Н.В., Александрович Ю.С. – 9 с.

### **Список использованных сокращений**

ГМ – головной мозг

ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ – компьютерная томография

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МРТ – магнитно-резонансная томография

мтДНК- митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота

ПДМ – перфузионное давление мозга

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СВО – системный воспалительный ответ

ЧМТ – черепно-мозговая травма

яДНК- ядерная дезоксирибонуклеиновая кислота

IL-6 – интерлейкин 6

IL-10 – интерлейкин 10

IL-8 – интерлейкин 8

TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа