

На правах рукописи



**Гурская
Виктория Игоревна**

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

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

Пшениснов 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 иммунокомпетентных 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; Baescker 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 краниocereбральной 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом при проведении МРТ-исследования головного мозга до нейрохирургического вмешательства.

2. Сравнить степень выраженности системной воспалительной реакции и нейронального повреждения у детей с краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом в отсутствии фактора нейрохирургического вмешательства.

Впервые показано нейротоксическое влияние ингаляционного анестетика севофлурана в сравнении с внутривенной седацией пропофолом у детей с краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностоза; выявлена высокая корреляционная связь между

показателями неинвазивного измерения прибора и лабораторными капиллярными пробами.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Персонализированный 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. Персонализированный 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 (17th 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 ранее; 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 физикального 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 Карлскога 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 МАК (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⁻¹ внутривенно микроструйно в течение всего периода проведения МРТ.

Проведение анестезии и мониторинг витальных функций (ЧСС, ЧД, неинваз. АД, SpO_2 , 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 α 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 α в условиях ингаляционной анестезии севофлураном и внутривенной седации пропофолом у детей с краниосиностозом при MPT-исследовании головного мозга

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

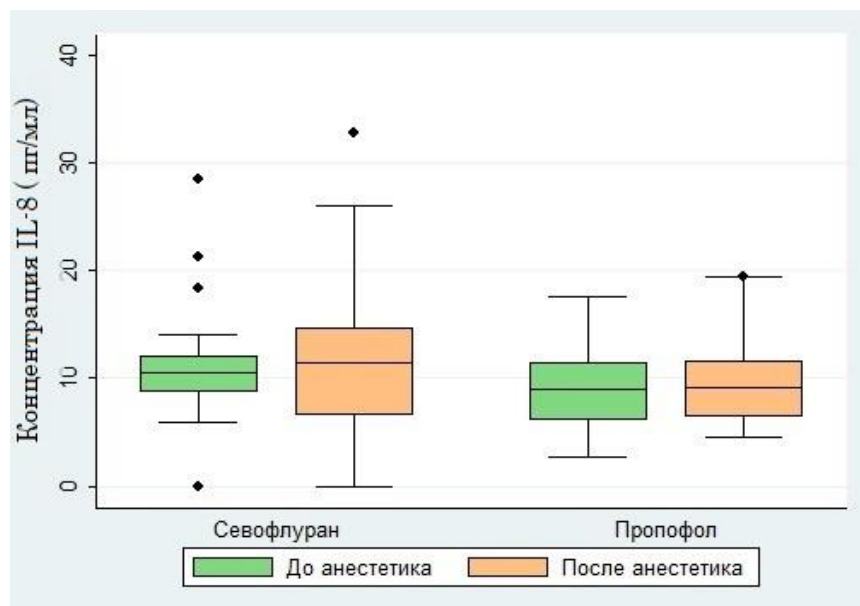


Рисунок 2 - Динамика концентрации IL-8 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; $p < 0,05$ в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

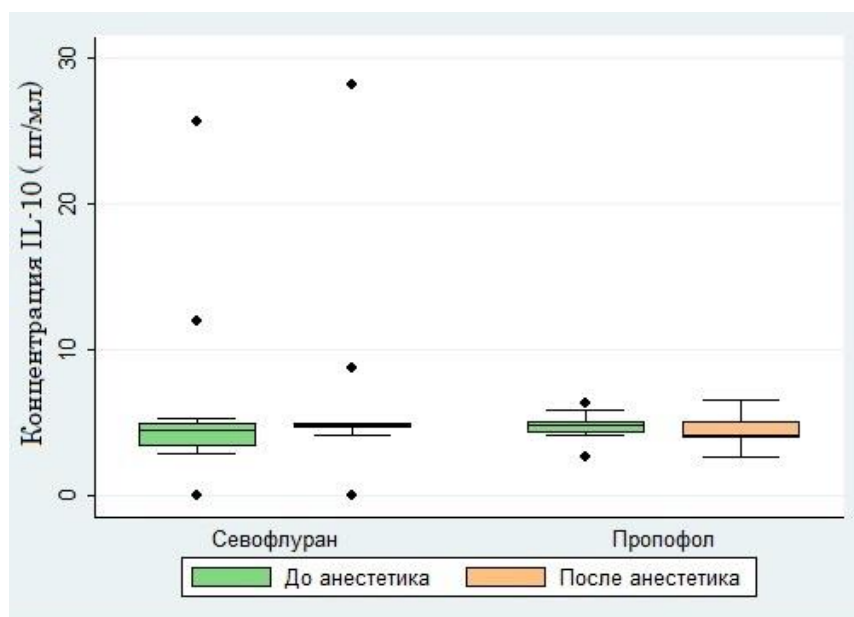


Рисунок 3 - Динамика концентрации IL-10 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; $p < 0,05$ в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

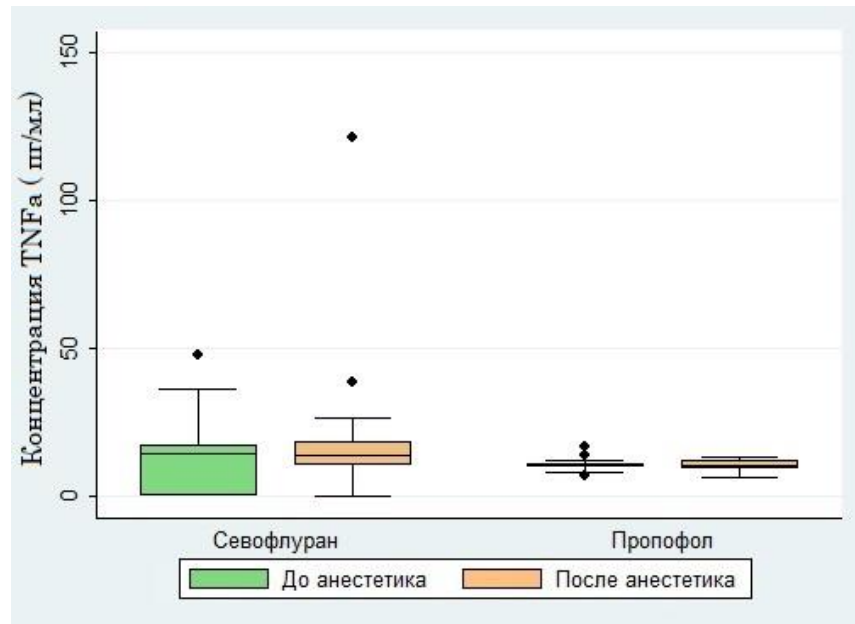


Рисунок 4 - Динамика концентрации $\text{TNF}\alpha$ в плазме крови у пациентов исследуемых групп; $p < 0,01$ в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

Повышение концентрации интерлейкинов IL-8, IL-10, $\text{TNF}\alpha$ (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 $\text{TNF}\alpha$ до и после его применения, совпадают с результатами зарубежных коллег в контексте изучения антиоксидантных свойств пропофола: пропофол не повышает синтез $\text{TNF}\alpha$ и содержание провоспалительного пула цитокинов. В нашем исследовании при воздействии пропофола исходные показатели $\text{TNF}\alpha$ в 3 раза превышали верхнюю границу референсных значений и практически не изменились после седации пропофолом в дозе $2,5 \text{ мг/кг}\cdot\text{ч}^{-1}$.

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).

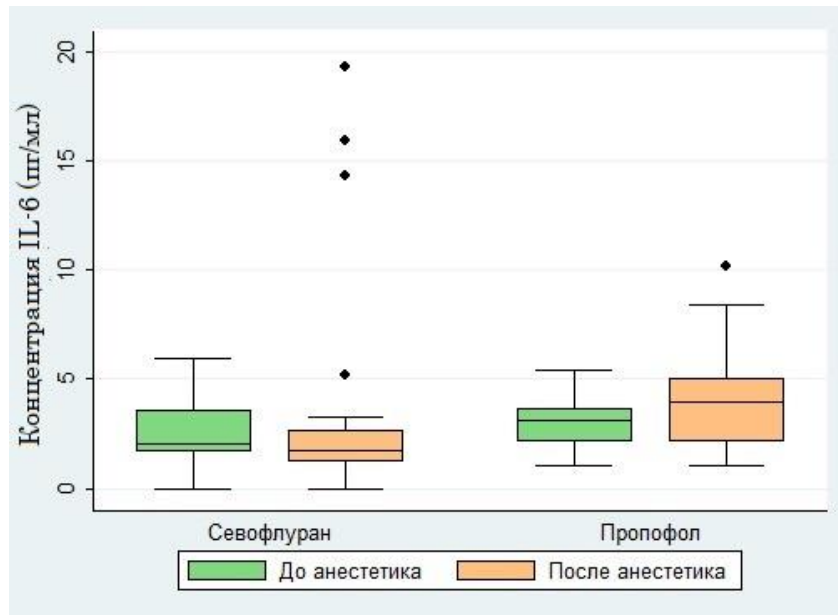


Рисунок 5 – Динамика концентрации IL-6 в плазме крови у пациентов исследуемых групп; $p > 0,05$ в сравнении значений групп севофлурана и пропофола

На основании коэффициентов корреляции отмечено, что между измерениями до и после воздействия анестетика нет связи для IL-10 и TNF α 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 \ Анестетик	IL-6	IL-8	IL-10	TNF α	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 краниосиностозом 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).

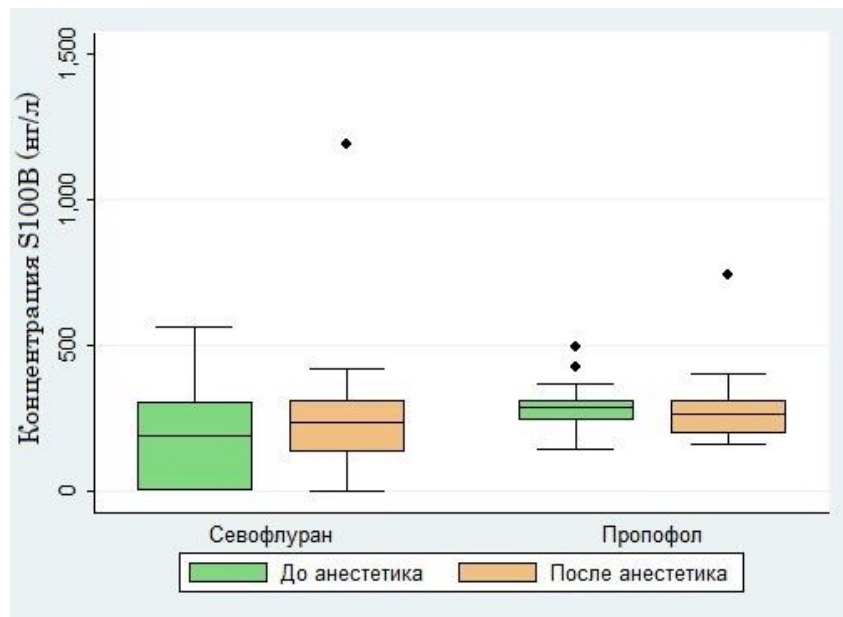


Рисунок 6 - Динамика концентрации S100B в плазме крови у пациентов в группе севофлурана ($p < 0,05$) в сравнении со значениями в группе пропофола ($p > 0,05$)

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).

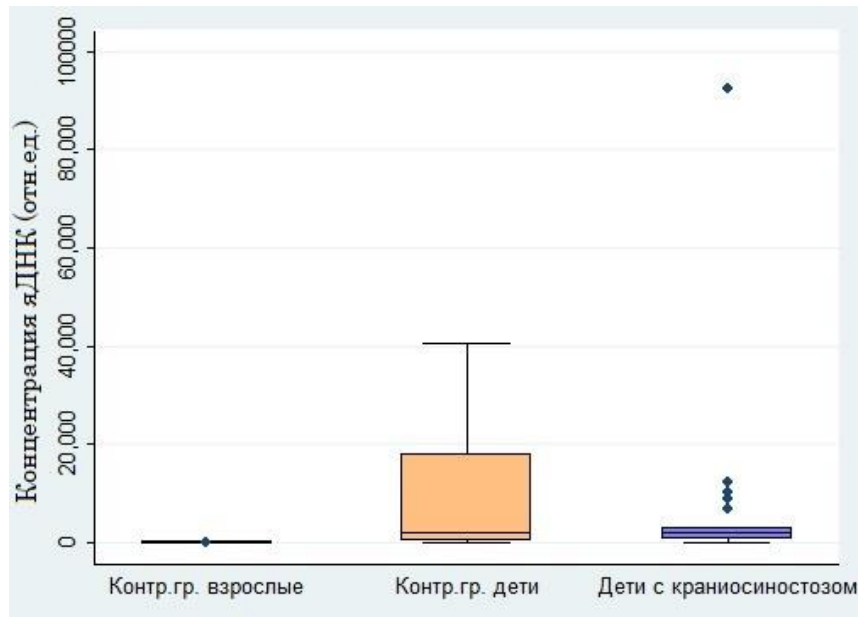


Рисунок 7 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом.

Горизонтальные линии соответствуют медианам

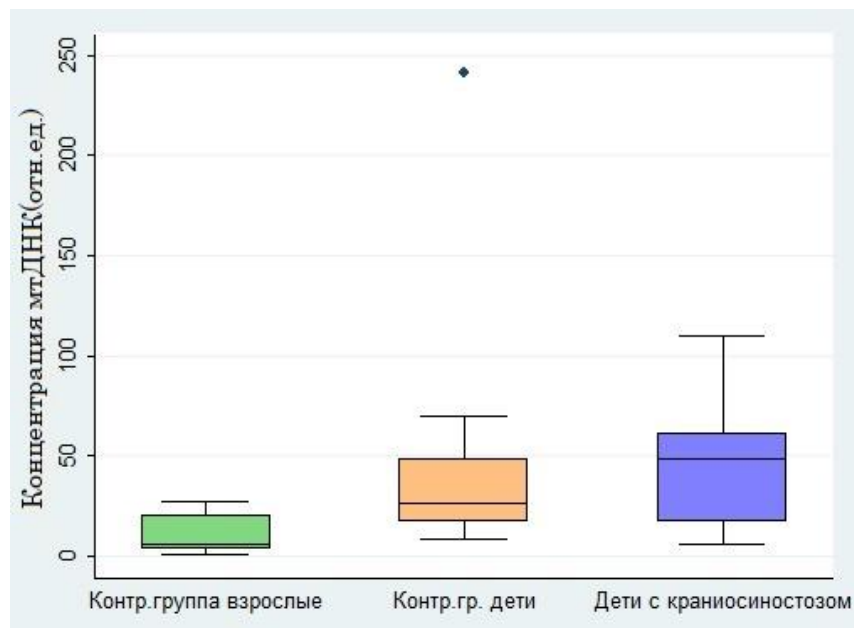


Рисунок 8 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови контрольной группы взрослых, контрольной группы детей, а также детей с краниосиностозом. Горизонтальные линии соответствуют медианам

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).

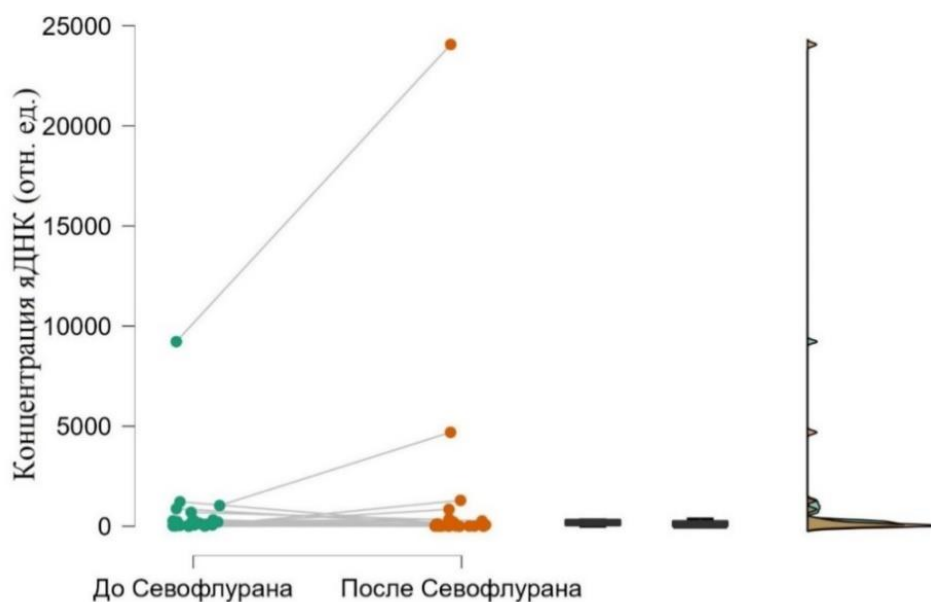


Рисунок 9 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

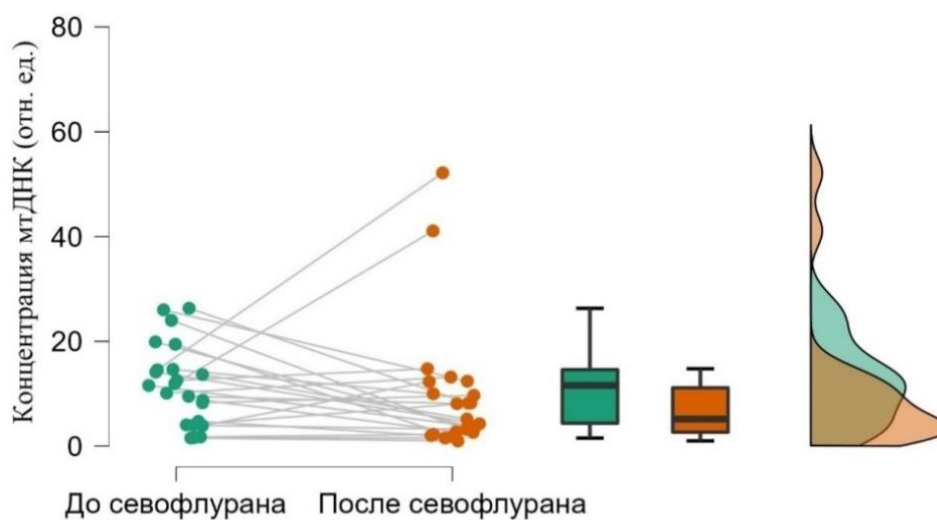


Рисунок 10 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после анестезии с применением севофлурана

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

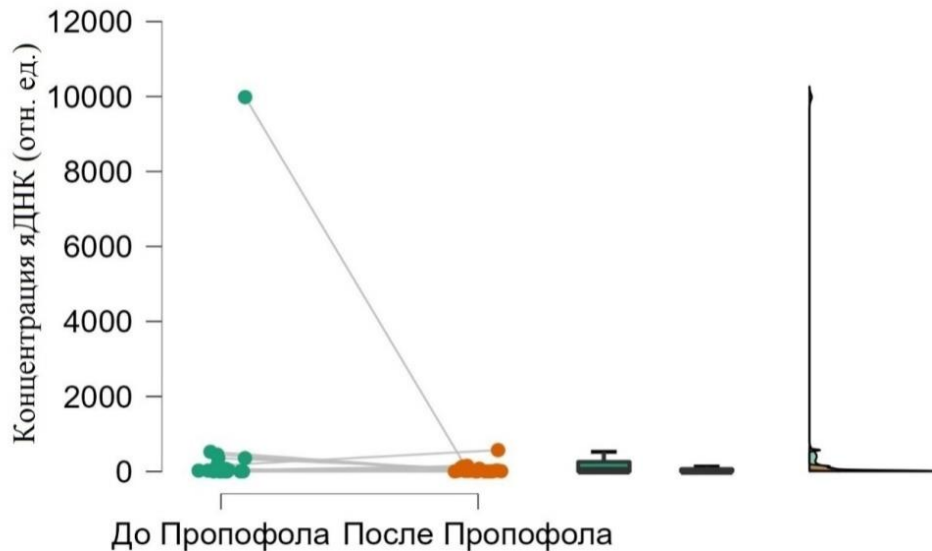


Рисунок 11 - Концентрации ядерной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после седации с применением пропофола

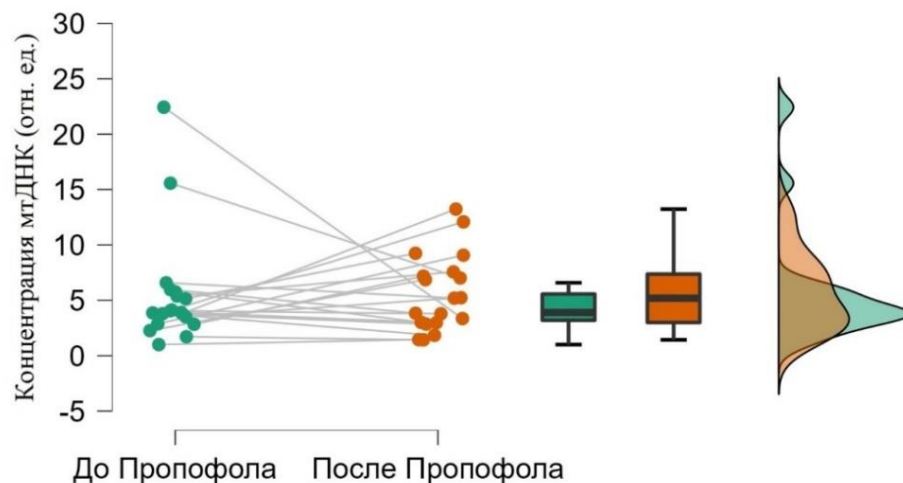


Рисунок 12 - Концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови детей с краниосиностозом до и после седации с применением пропофола

По сравнению со здоровыми взрослыми, у детей первого года жизни (независимо от наличия краниосиностоза) 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 повышено 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 С. с соавт. (2021), где у детей с сахарным диабетом младшего возраста и контрольной группой здоровых детей наблюдались высокие уровни внеклеточной мтДНК и яДНК. Некоторые авторы выделяют происхождение внеклеточных нуклеиновых кислот в крови у здоровых людей как результат апоптоза лимфоцитов и других ядродержащих 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 краниосиностозом в интраоперационном периоде

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

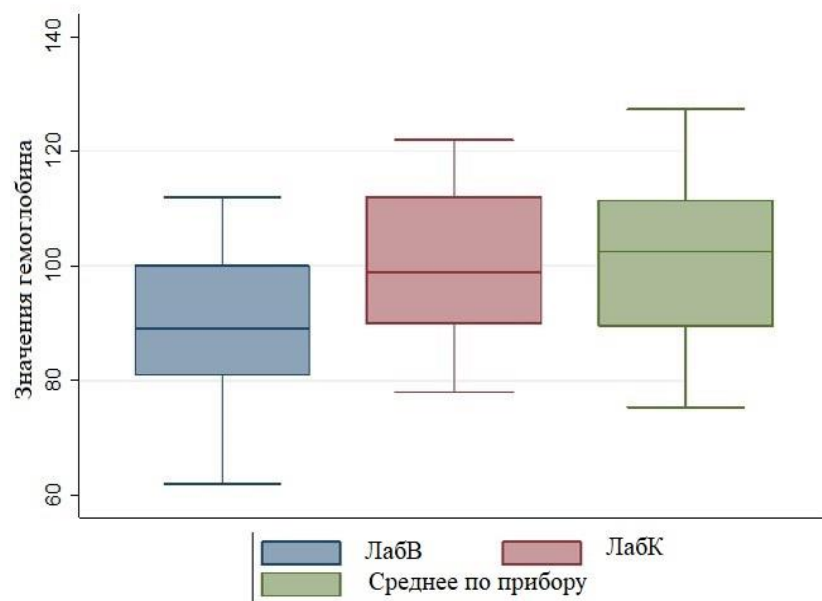


Рисунок 13 - Данные средних значений гемоглобина, измеренного тремя способами: прибор для неинвазивного измерения гемоглобина Masimo Radical-7 (среднее по прибору), венозная проба (ЛабВ) из центральной вены и капиллярная проба (ЛабК)

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 α ($p < 0,01$), нейроспецифического белка S100B ($p = 0,000347$) в плазме крови у детей с краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом 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 краниосиностозом показана тотальная внутривенная анестезия с использованием пропофола при

диагностических исследованиях и нейрохирургических вмешательствах согласно полученным результатам проведенного исследования.

Практические рекомендации

1. Пациентам с краниocereбральной 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 мг/ кг·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; SpO₂; etCO₂) 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 (FiO₂ = 0,8) в течение 2 минут через неплотную лицевую маску, фиксированную силиконовыми держателями к голове пациента, поддержание анестезии 2,0 – 2,5 объёмных % севофлурана с потоком воздушно-кислородной смеси 1,5 - 2,5 л/мин (FiO₂ = 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 краниосиностозом рекомендовано сразу после прекращения исследования ввести внутривенно болюсно пропофол в дозе 1 мг/кг.

4. Выбор персонифицированной 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 S100В до индукции анестезии и после выключения подачи севофлурана и завершения МРТ головного мозга, при приросте концентрации в крови белка S100В 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 пульсоксиметра Masimo Radical-7 в качестве динамического мониторинга гемоглобина, что позволяет фиксировать снижение значений гемоглобина и выставлять показания для геотрансфузии 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 периоперационном 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 (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 краниостенозом 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 Российская Федерация, МПК А61М19/00 (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 α – фактор некроза опухоли альфа