

В.Г. Багаев¹, Е.В. Девайкин², В.Г. Амчславский¹, В.И. Лукьянов¹, М.Ю. Давыдов¹, М.В. Быков¹

¹ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница № 1 г. Екатеринбург, Российская Федерация

BIS-мониторинг при анестезии ксеноном у детей

Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ НДХИТ

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: (495) 633-58-27, e-mail: bagaev61@mail.ru

Статья поступила: 14.08.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

Проведено 60 низкотоочных анестезий с использованием ксенона у детей в возрасте от 1 года до 18 лет. Уровень седации оценивался по биспектральному (BIS) индексу и клинически на этапах индукции, поддержания анестезии ксеноном и во время пробуждения. Исследование показало, что индукция у детей от 1 года до 5 лет ингаляционно севофлураном, а у детей от 6 до 18 лет внутривенно пропофолом, по клиническим и данным BIS-мониторинга, обеспечивает детей необходимым уровнем седации. На этапах поддержания анестезии ксеноном и во время пробуждения BIS-индекс объективно отражает глубину седативного компонента анестезии как в младшей, так и в старшей возрастной группе.

Ключевые слова: ксенон, низкотоочная анестезия, анестезия у детей.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 61–64)

ВВЕДЕНИЕ

По своим свойствам ксенон (Kс) является инертным газом, наиболее близким к идеальному анестетику. Среди ингаляционных анестетиков у Kс самый низкий коэффициент распределения кровь–газ, что приводит к быстрому наступлению анестезии и быстрому пробуждению больного [1, 2]. Минимальная альвеолярная концентрация Kс, при которой 50% пациентов не имеют двигательной ответной реакции на разрез кожи, считается равным 63 об% [3]. Обладая наименьшим депрессивным эффектом на сердечно-сосудистую систему, Kс является анестетиком выбора в кардиоанестезиологии [4, 5]. Многочисленными исследованиями доказаны его нейропротективные свойства [6, 7]. Одним из главных лечебных эффектов медицинского Kс является аналгезия, которая вызывается уже при малых концентрациях препарата [8, 9]. Фармакологической точкой приложения Kс являются NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторы, которые выполняют множественные функции в организме человека и животных (ноцицептивную и др.), участвуют

в образовании нейрональной сети и в синаптической передаче импульсов, необходимых для обучения и формирования памяти [10]. Подтверждением тормозящего влияния Kс на NMDA-рецепторы и слабого воздействия его на ГАМК (γ-аминомасляная кислота) рецепторы является изменение биспектрального (BIS) индекса, характеризующего седативное действие анестетика [11]. В доступной литературе нет однозначного мнения в отношении информативности различных методов контроля седативного действия Kс при моноанестезии. Одни исследователи считают, что электроэнцефалография, в сравнении с оценкой BIS-индекса, более информативна, а другие, наоборот, отдают предпочтение мониторингу величины BIS-индекса [11, 12]. Отсутствуют подобные исследования при анестезии Kс у детей. Учитывая это, мы провели исследование по оценке уровня седации методом мониторинга BIS-индекса при анестезии Kс у детей.

Цель исследования — изучить эффективность метода мониторинга BIS-индекса для оценки глубины седации при анестезии ксеноном у детей.

V.G. Bagaev¹, E.V. Devaykin², V.G. Amcheslavskiy¹, V.I. Lukyanov¹, M.Y. Davydov¹, M.V. Bykov¹

¹ Research Institute of Urgent Surgery and Traumatology, Moscow, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Xenon anesthesia in children: BIS-monitoring

We conducted 60 low-flow xenon anesthetics in children of 1–18 years of age. We measured the sedation level using bispectral (BIS) index and clinically on the stage of induction, xenon anesthesia maintenance and during recovery. The trial showed that, according to the clinical and BIS-monitoring data, sevoflurane inhalational induction in children of 1–5 years of age and propofol intravenous induction in children of 6–18 years of age provides children with the required sedation level. BIS index objectively reflects intensity of the sedative component of an anesthesia both in the junior and the senior age groups on the stages of xenon anesthesia maintenance and during recovery.

Key words: xenon, low-flow anesthesia, anesthesia in children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 61–64)

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, из них 18 (30,0%) девочек и 42 (70%) мальчика, поступивших для планового хирургического лечения в НИИ НДХиТ и Областную детскую клиническую больницу № 1 г. Екатеринбург (предоперационная оценка по ASA I–II). Всем детям проведена эндотрахеальная сбалансированная анестезия с применением медицинского Кс — ЛС «КсеМед» (ООО «Акела-Н», Россия). С учетом возраста и способа индукции дети были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 29 (48,3%) детей в возрасте от 1 года до 5 лет ($3,3 \pm 1,5$) с индукцией анестезии севофлураном; во 2-ю — 31 (51,7%) ребенок в возрасте 6–18 лет ($11,3 \pm 3,3$) с индукцией анестезии пропофолом (3,5 мг/кг). Премедикация в обеих группах включала атропина сульфат (0,01 мг/кг), поддержание анестезии осуществляли газовой смесью Кс:O₂ = 60–65%:30% с дополнительной анальгезией фентанилом (2,5–3,5 мкг/кг в ч), миоплегией эсмероном (0,6 мг/кг в ч). Инфузионная терапия и объем мониторинга в выделенных группах не отличались. Распределение больных в группах с учетом вида оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

Согласно табл. 1, наибольшее количество анестезий (31) выполнено у детей с абдоминальной патологией (операции грыжесечения, формирование пиелоуретрального анастомоза, неопластика мочеточника, холецистэктомии), из них 22 (71,0%) ребенка были пациентами 1-й группы, а 9 (15,0%) — пациентами 2-й. Из 14 детей с нейрохирургическими вмешательствами (вентрикулоперитонеальное шунтирование, удаление дермоидной кисты поясничного отдела позвоночника, краниопластика костей черепа, удаление кист и аневризм головного мозга) в 1-ю группу входили 2 (3,3%) человека, а во 2-ю — 12 (20,0%). Реконструктивно-пластические операции по закрытию посттравматических дефектов мягких тканей были выполнены у 8 детей [у 1 (1,7%) и 7 (11,7%) пациентов 1-й и 2-й группы, соответственно]. Из 7 детей с торакальной патологией (деформацией грудной клетки, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, лимфангиомой области грудной клетки) 4 (6,7%) входили в 1-ю группу, 3 (5,0%) — во 2-ю. Для наблюдения использовали наркозно-дыхательный аппарат SIESTA i Whispa (DAMECA, Дания), совмещенный с наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н», Россия) и наркозным аппаратом для работы с ксенонотом АХЕОМА (Финляндия). Мониторинг газов (In/EtO₂, EtCO₂, InKc) проводили газоанализаторами M1026B (Philips, Германия) и ГКМ-03-ИНСОBT (Россия). Мониторинг жизненно важных функций (АД, ЧД, ЧСС, SatO₂, BIS-индекс) осуществляли системой MP 60 (Philips, Германия). Оптимальными значениями BIS-индекса при общей анестезии считали общепринятые 40–60 ЕД, а значения от 60 до 85 ЕД рассматривали как соответствующие уровню медикаментозной седации. Протокол исследования предусматривал анализ выбранных показателей, включая значения BIS-индекса на 8 выделенных нами этапах анестезии:

- 1) исходные данные;
- 2) перед интубацией трахеи;

- 3) перед разрезом кожи;
- 4) реакция на разрез;
- 5) основной этап операции;
- 6) ушивание раны;
- 7) на момент экстубации;
- 8) в течение 1 ч после экстубации.

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Применяли дисперсионный анализ повторных измерений, средние значения сравнивали с помощью критерия Стьюдента с учетом поправки Бонферрони. Для определения достоверности изменений средних значений BIS-индекса на этапах исследования строилась треугольная матрица разностей средних значений BIS. Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Критерием статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность анестезий в исследуемых группах не имела статистических различий (1-я группа — $110,7 \pm 11,9$ мин, 2-я группа — $147,5 \pm 14,5$ мин). Также не имели статистических различий в исследуемых группах средние значения ($M \pm m$) BIS-индекса ($62,4 \pm 2,8$ и $63,7 \pm 2,6$ ЕД для 1-й и 2-й группы, соответственно), величин стандартного отклонения ($22,0 \pm 2,0$ и $21,6 \pm 2,3$, соответственно) и вариации ($0,35 \pm 0,04$ и $0,34 \pm 0,05$, соответственно) при их сравнении на каждом из этапов исследования. Проведенный дисперсионный анализ повторных измерений в каждой возрастной группе по Фридману показал, что значения BIS-индекса статистически различны во времени и связаны с этапами исследования как в 1-й, так и во 2-й группе с учетом коэффициента конкордации в наблюдаемых группах ($r = 0,9$; $p < 0,005$). Результаты изменений значений BIS-индекса на этапах исследования представлены на рис.

Как видно из рис., средние значения BIS-индекса на 1-м этапе в исследуемых группах, несмотря на возрастную разницу детей, не имели статистических различий. После проведенной индукции на 2-м этапе севофлураном средние значения BIS-индекса в 1-й группе снизились до $42,6 \pm 6,8$ ЕД, что соответствовало клиническим проявлениям хирургической (III1) стадии анестезии. При данном значении BIS-индекса у детей исчезал реснично-роговичный и глотательный рефлексы, глазные яблоки располагались по центру, зрачки были узкие, дыхание ровное, мышечный тонус снижен, и отсутствовала реакция на установку венозного катетера. Во 2-й группе после введения пропофола через 20–30 с наступала хирургическая стадия наркоза, BIS-индекс снижался до $42,3 \pm 6,7$ ЕД (см. рис.). Индукция во 2-й группе была без признаков возбуждения, быстро исчезало сознание, наблюдалось тахипноэ, которое переходило в брадипноэ или апноэ и требовало искусственной вентиляции легких (ИВЛ) мешком наркозного аппарата. Интубация трахеи в обеих группах не вызывала трудностей.

Для определения достоверности изменений средних значений BIS-индекса на этапах исследования была

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств

Вид операции	Группа 1	Группа 2	Всего
Абдоминальные (%)	22 (36,7)	9 (15,0)	31 (51,7)
Нейрохирургические (%)	2 (3,3)	12 (20,0)	14 (23,3)
Реконструктивно-пластические (%)	1 (1,7)	7 (11,7)	8 (13,3)
Торакальные (%)	4 (6,7)	3 (5,0)	7 (11,7)
Всего (%)	29 (48,3)	31 (51,7)	60 (100)

построена треугольная матрица разностей средних значений BIS-индекса в сравниваемых группах (табл. 2, 3).

В каждой из таблиц приведена разница средних величин BIS-индекса между предыдущим и последующим этапами исследования.

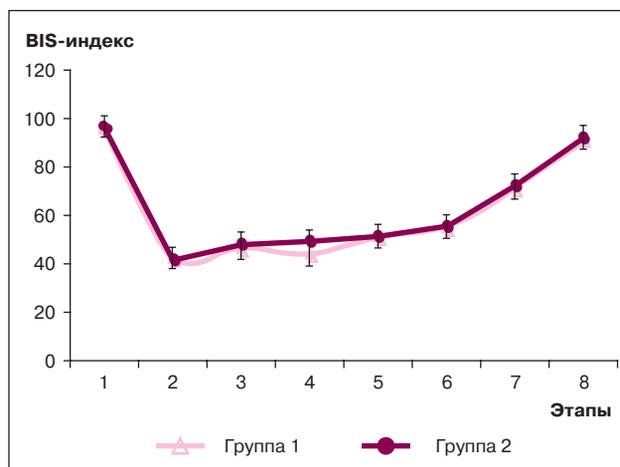
Как видно из табл. 2, у детей 1-й группы на 2-м этапе исследования средние значения величины BIS-индекса были ниже на 54,2 ЕД в сравнении с 1-м этапом, что имело статистически достоверный характер ($p < 0,05$). Статистически достоверное снижение величины BIS-индекса на 2-м этапе исследования свидетельствует об адекватности седативного эффекта севофлурана в ходе индукции анестезии у детей младшего возраста.

Во 2-й группе больных (см. табл. 3) на этапе индукции анестезии пропофолом мы также видим статистически достоверное снижение величины BIS-индекса (на 54,7 ЕД) в сравнении с 1-м этапом исследования ($p < 0,05$), что свидетельствует о достижении достаточной глубины седации.

Со 2-го по 3-й этап исследования, после интубации и перевода детей на ИВЛ, в обеих группах (в среднем $6,2 \pm 1,2$ мин) проводили денитрогенизацию 100% O_2 до достижения концентрации O_2 на вдохе и выдохе $InO_2/ExO_2 = 98\%/94\%$. По завершении денитрогенизации в течение в среднем $6,3 \pm 1,2$ мин выполняли насыщение Kc до достижения соотношения Kc к кислороду $O_2 = 60\text{--}65\%:30\%$. Как видно из рис., этому (3-му этапу исследования) соответствует статистически достоверное повышение величины BIS-индекса в 1-й группе на 3,9 ЕД (до $46,5 \pm 6,9$ ЕД; $p < 0,05$), а во 2-й группе — на 6,5 ЕД (до $48,5 \pm 6,1$ ЕД; $p < 0,05$). Статистически достоверные различия при сравнении между группами отсутствуют. Тем не менее у больных сохраняется достаточный уровень седации (менее 60 ЕД), по данным мониторинга величины BIS-индекса, что соответствовало клиническим проявлениям хирургической стадии наркоза.

На 4-м этапе исследования насыщенность Kc составляла 60–65%, что соответствовало наибольшей требуемой концентрации на этапе разреза кожи, при снижении

Рис. Значения BIS-индекса ($M \pm m$) на этапах исследования



Примечание. Значения этапов соответствуют: 1 — исходные данные; 2 — перед интубацией трахеи; 3 — перед разрезом кожи; 4 — реакция на разрез; 5 — основной этап операции; 6 — ушивание раны; 7 — на момент экстубации; 8 — в течение 1 ч после экстубации.

средних величин BIS-индекса в сравнении с предыдущим 3-м этапом в обеих группах ($44,0 \pm 8,3$ ЕД в 1-й группе и $49,5 \pm 6,5$ ЕД во 2-й группе; см. рис.). Анализируя данные табл. 2, видим, что разность средних значений BIS-индекса на 4-м этапе в 1-й группе больных была статистически значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению со средними значениями BIS-индекса 3-го этапа (на 2,6 ЕД). У детей 2-й группы снижение средней величины BIS-индекса на 4-м этапе исследования (на 1 ЕД) было статистически недостоверным в сравнении с 3-м этапом исследования. Только на 4-м этапе исследования было выявлено статистически достоверное ($p < 0,005$) различие средних величин BIS-индекса между группами больных

Таблица 2. Разница средних значений BIS-индекса на этапах исследования в 1-й группе

Строка	Столбец						
	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап	6 этап	7 этап
1 этап	0	54,2*	50,3*	52,9*	45,8*	41,9*	25,6*
2 этап		0	-3,9*	-1,3*	-8,5*	-12,3*	-28,7*
3 этап			0	2,6*	-4,6*	-8,4*	-24,8*
4 этап				0	-7,1*	-11,0*	-27,3*
5 этап					0	-3,9*	-20,2*
6 этап						0	-16,3*
7 этап							0

Примечание (здесь и в табл. 3). Сравнительная разница = BIS сред. (этап строки) — BIS сред. (этап-столбца); * — достоверная разница BIS на этапах исследования ($p < 0,05$); отрицательное значение свидетельствует о повышении BIS, положительное — о снижении.

Таблица 3. Разница средних значений BIS на этапах исследования во 2-й группе

Строка	Столбец						
	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап	6 этап	7 этап
1 этап	0	54,7*	48,3*	47,3*	45,1*	40,9*	24,1*
2 этап		0	-6,5*	-7,5*	-9,7*	-13,6*	-30,4*
3 этап			0	-1,0	-3,2*	-7,2*	-24,0*
4 этап				0	-2,2*	-5,8*	-22,6*
5 этап					0	-4,2*	-21,0*
6 этап						0	-16,8*
7 этап							0

(в 1 группе $44,0 \pm 8,3$ ЕД, а во 2-й группе на 11% выше — $49,5 \pm 6,5$ ЕД). Более низкие значения BIS на этапе разреза кожи у детей 1-й группы связано с присутствием в наркозно-дыхательной смеси (НДС), помимо Кс, еще и севофлурана, по сравнению с детьми 2-й группы, где из анестетиков был только Кс. Несмотря на прекращение подачи севофлурана после индукции, он продолжал присутствовать в НДС в концентрации $0,8 \pm 0,2$ Об%, поскольку анестезия проводилась по закрытому контуру.

Основной этап операции и анестезии (5-й этап исследования) обеспечивали поддержанием концентрации Кс на уровне 60–65% в обеих группах и дополнительной анальгезией фентанилом (см. рис.). Оказалось, что количество использованного фентанила в исследуемых группах статистически достоверно ($p < 0,0006$) различалось. В 1-й группе ($3,4 \pm 0,8$ мкг/кг в ч) по сравнению с детьми 2-й группы ($2,6 \pm 0,9$ мкг/кг в ч) его потребовалось на 17% больше. У детей обеих групп средние значения BIS-индекса на 5-м этапе исследования были незначительно, но статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем на 4-м этапе (см. табл. 1, 2 и рис.), и составили $51,1 \pm 3,4$ ЕД в 1-й группе и $51,8 \pm 6,2$ ЕД — во 2-й, но ни в одном из наблюдений не превысили пороговое значение 60 ЕД. Повышение величин BIS-индекса на 5-м этапе исследования мы связали с описанным в литературе эффектом накопления «третьего газа» — азота — в ходе анестезии, что приводит к вытеснению Кс и снижению его концентрации в НДС [13].

На 6-м этапе исследования (ушивание кожи по окончании оперативного вмешательства) концентрацию Кс снижали до 52–55% независимо от возраста. Этому соответствовало возрастание средних величин BIS-индекса в обеих группах (в 1-й группе до $55,1 \pm 2,9$ ЕД, а во 2-й группе до $56,0 \pm 2,6$ ЕД; см. рис.). Согласно данным табл. 2 и 3, анализ разности средних значений BIS на 6-м этапе показал, что они были статистически достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению 5-м этапом исследования (на 3,9 ЕД в 1-й группе и на 4,2 ЕД во 2-й). Полученный высокий коэффициент корреляции ($r = 0,9$) подтверждал связь средних значений BIS с этапами исследования и, следовательно, с концентрацией Кс. Межгрупповые статистически достоверные отличия отсутствовали.

На 7-м этапе прекращали подачу Кс, а поток O_2 увеличивали до 3 л/мин. При снижении концентрации Кс в газовой смеси до 10–14% регистрировали статисти-

чески достоверное ($p < 0,05$) повышение величины BIS-индекса (более 70 ЕД): 1-я группа — $71,3 \pm 2,8$ ЕД, 2-я — $72,7 \pm 3,1$ ЕД без межгрупповых различий (см. рис.). Данные значения BIS соответствовали клиническим проявлениям пробуждения, у детей восстанавливалось самостоятельное дыхание, они открывали глаза, начинали выполнять элементарные команды, что позволяло их экстубировать. При увеличении потока свежего газа более 3 л/мин значения BIS-индекса отставали от клинических признаков пробуждения, что в литературе объясняется аппаратным усреднением данных и технической задержкой [2]. Обращало внимание, что значения BIS-индекса на этапе пробуждения были статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с исходными (1-й этап исследования): в 1-й группе на 25,6 ЕД, а во 2-й — на 24,1 ЕД. Вне зависимости от возраста дети после экстубации были спокойны, без признаков агитации, более старшие вступали в контакт. Выход из анестезии Кс у детей был сопоставим с пробуждением взрослых пациентов и не зависел от длительности операции [14]. Быстрое пробуждение детей после ксеноловой анестезии обусловлено низким коэффициентом растворимости кровь/газ (у Кс — 0,12; у закиси азота — 0,47), что способствует быстрому выравниванию альвеолярной концентрации Кс с артериальной и церебральной [15]. В течение ближайшего часа после окончания анестезии (8-й этап исследования) средние значения BIS-индекса повышались в 1-й группе до $91,2 \pm 2,9$ ЕД, во 2-й — до $92,5 \pm 3,1$ ЕД без межгрупповых статистически достоверных различий (см. рис.). У детей сохранялось после анестезии спокойное поведение наряду с устойчивой возможностью вступать в контакт с персоналом и родителями, что выгодно отличает Кс от других анестетиков.

ВЫВОДЫ

1. Индукция при ксеноловой анестезии у детей в возрасте от 1 года до 5 лет ингаляционная севофлураном, от 6 до 18 лет — внутривенная пропофолом обеспечивает больных достаточной глубиной седации.
2. Оценка адекватности седативного эффекта Кс с помощью метода BIS-мониторинга у детей в возрасте от 1 года до 18 лет позволяет статистически достоверно отразить глубину медикаментозного сна на этапах поддержания анестезии и пробуждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goto T., Suwa K., Uezono S. et al. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *British Journal of Anaesthesia*. 1998; 80: 255–256.
2. Goto T., Saito H., Shinkai M. et al. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology*. 1997; 86: 1273–1278.
3. Nakata Y., Goto T., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration-awake of Xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology*. 2000; 93 (5): 1188–1193.
4. Luttrupp H.H., Romner B., Perhag L. et al. Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study. *Anaesthesia*. 1993; 48: 1045–1049.
5. Dingley J., King R., Hughes L. et al. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2001; 56: 829–835.
6. Wilhelm S., Ma D., Maze M. et al. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1485–1491.
7. Ma D., Wilhelm S., Maze M. et al. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 89: 739–746.
8. Сулов Н.И., Потапов В.Н., Шписман М.Н. и др. Применение ксенона в медицине. Томск: Изд-во Томского университета. 2009. С. 300.
9. Козлов И.А., Воронин С.В., Степанова О.В. Ксеноловая анестезия у больных высокого риска. В сб.: Ксенон и ксеносберегающие технологии в медицине-2005. М.: НИКИЭТ. 2005. С. 68–72.
10. Dinse A., Fohr K.J., Georgieff M. et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 94: 479–485.
11. Fahlenkamp A.V., Krebber F., Rex S. et al. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2010; 27 (10): 906–911.
12. Лихванцев В.В., Субботин В.В., Петров О.В. и др. Мониторинг BIS и ИНЭЭГ при анестезии ксеноном. Сб.: Альманах анестезиологии и реаниматологии № 1. Материалы 2-й сессии. 2001. С. 29.
13. Morita M.J., Latta W., Hambro K., Snider M. Accumulation of methane, acetone and nitrogen in the inspired gas during closed circuit anaesthesia. *Anesth Analg*. 1985; 64: 343–347.
14. Fahlenkamp A.V., Krebber F., Rex S. et al. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Oct; 27 (10): 906–911.
15. Nakata Y., Goto T., Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: 1157–1161.