

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.212.7.03:617-089.5-053.2].06

Багаев В.Г.¹, Арсеньева Е.Н.², Лукьянов В.И.¹, Быков М.В.¹, Сабина Т.С.¹, Амчелавский В.Г.¹, Пинелис В.Г.²**ИЗМЕНЕНИЯ МАРКЕРОВ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ АНЕСТЕЗИЯХ КСЕНОНОМ И СЕВОФЛУРАНОМ У ДЕТЕЙ**¹НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, 119180, Москва, ул. Большая Полянка, 22;²Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1

Представлены данные обследования 42 детей в возрасте 5-17 лет с предоперационной оценкой по ASA I-III, подготовленных для плановых оперативных вмешательств. Был проведен сравнительный анализ изменений содержания в крови больных сывороточного нейроглиального белка (S100b) и нейротрофического фактора (BDNF). У детей 1-й группы (n=22) анестезия проводилась смесью ксенона (Kc) с кислородом в соотношении Kc:O₂ = 60-65%:30% и фентанилом (2,5-4 мкг/кг в час); у детей 2-й группы (n=20) анестезия проводилась севофлураном (Се) 2,5 об% с фентанилом (3,5-4,5 мкг/кг в час). Установлено, что изменения концентраций белка S100b в изученных группах после проведения анестезий были статистически значимыми. У детей 1-й группы после анестезии Kc уровень S100b оказался на 26% ниже по сравнению с детьми 2-й группы, у которых анестезия проводилась Се. Концентрации BDNF в крови у детей обеих групп после проведения анестезий Kc и Се не имели значимых различий. Такие изменения уровня BDNF у детей после анестезии Kc и Се свидетельствуют об отсутствии преимуществ одного анестетика перед другим по нейропротективным свойствам. Полученные данные позволяют полагать, что при выборе анестетика для проведения анестезии у детей Kc и Се в равной степени обладают нейропротективными свойствами и могут использоваться для защиты мозга при проведении травматических операций, а также при гипоксическо-травматическом повреждении мозга.

Ключевые слова: анестезия ксеноном; ингаляционная анестезия; маркеры нейропротективного действия анестетиков.

Для цитирования: Российский педиатрический журнал. 2015, 18 (1): 25–29.

Bagaev V.G.¹, Arseneva E.N.², Lukyanov V.I.¹, Bykov M.V.¹, Sabinina T.S.¹, Amchelslavskiy V.G.¹, Pinelis V.G.²

CHANGES IN MARKERS OF NEURONAL DAMAGE DURING ANESTHESIA WITH XENON AND SEVOFLURANE IN CHILDREN

¹Clinical and Research Institute of Emergency Children's Surgery and Trauma, 20, Bolshaya Polyanka Str., Moscow, Russian Federation, 119180;

²Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991 Научный центр здоровья детей

There are presented data of the examination of 42 children aged from 5 to 17 years with a preoperative assessment for ASA I-III before and after planned elective surgeries. The analysis of concentrations of neuromarkers (serum neuroglial protein - S100b, a neurotrophic factor - BDNF) was performed in two groups of children: 1 group (22 patients) - anesthesia with a mixture of xenon and oxygen in the ratio Xe: O₂ = 60-65%: 30% and fentanyl (2.5-4 µg/kg/hour); 2 group (20 patients) - anesthesia with sevoflurane 2.5% of fentanyl (3.5-4.5 µg/kg/h). S100b and BDNF levels were determined in the blood serum of children under anesthesia and after its completion, with the use of the solid phase enzyme immunoassay (ELISA). There was established the significant reduction of protein S100b level during anesthesia in children from both groups. BDNF level in the blood was significantly increased after the surgery in patients from both groups. Identified patterns indicate to the possible neuroprotective properties of xenon and sevoflurane. The comparative analysis of the changes in studied neuromarkers showed more pronounced neuroprotective properties of xenon in comparison with sevoflurane.

Key words: anesthesia with xenon inhalation anesthesia; markers for the neuroprotective effect of anesthetics.

Citation: Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(1): 25–29. (In Russ.)

Одной из актуальных проблем детской анестезиологии является профилактика нейротоксичности, индуцированной анестетиками [1]. Первым анестетиком, у которого была выявлена нейротоксичность в эксперименте, был фторотан [2]. Было показано также, что трехчасовое воздействие закиси азота способно запустить апоптоз в ткани мозга [3]. Позднее нейротоксичность была выявлена у изофлурана, севофлурана (Се) и кетамина [4–10]. Клинически она проявляется длительными когнитивными

расстройствами, которые возникают после проведения анестезий [11,12]. Биомаркерами, отражающими степень повреждения центральной нервной системы (ЦНС), являются сывороточный нейроглиальный белок S100b и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [13–16]. Увеличение содержания S100b в спинномозговой жидкости и плазме крови свидетельствует об остром или вторичном повреждении ЦНС [17, 18]. Однако в эксперименте и клинике было показано, что некоторые анестетики способны предупреждать дегенерацию нейронов и когнитивные нарушения [19,20]. BDNF является белком с молекулярной массой 13 кД, выявляется в глиальных и нейрональных клетках, принадлежит к классу ци-

Для корреспонденции (correspondence to): Багаев Владимир Геннадьевич, канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния анестезиологии и реанимации, e-mail: bagaev61@mail.ru

токинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов. Была установлена корреляция между концентрациями BDNF в плазме крови и ткани головного мозга, что указывает на возможность проникновения его через гематоэнцефалический барьер [21].

Известно также, что анестезия ксеноном (Кс) - это анестезия инертным газом, не вступающим в химические реакции с нейронами, но временно и обратимо изменяющим их функции при передаче ноцицептивных и других стимулов. Однако механизмы молекулярных взаимодействий ксенона при проведении анестезии у детей все еще недостаточно изучены. В связи с этим нами проведено исследование изменений белка S100b и BDNF при анестезиях ксеноном и севофлураном во время плановых операций у детей.

Материалы и методы

Обследовано 42 ребенка, поступивших для планового хирургического лечения с предоперационной оценкой по ASA 1–3. У всех детей была проведена общая эндотрахеальная сбалансированная низкопоточная анестезия. Больные были распределены на 2 группы в зависимости от использованного ингаляционного анестетика. В 1-й группе (22 ребенка) анестезию поддерживали Кс-кислородной смесью Кс:О₂ = 60–65%:30% и болюсным введением фентанила (2,5–4,0 мкг/кг в час). Во 2-й группе (20 детей) анестезию обеспечивали кислородно-воздушной смесью и севофлураном 2,5 об% с фентанилом (3,5–4,5 мкг/кг в час). Премедикация в обеих группах включала внутривенное введение атропина сульфата 0,1% – 0,01 мг/кг, индукцию проводили пропофолом в дозе 3,0–3,5 мг/кг, миоплегию – эсмероном 0,06 мг/кг. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, продолжительности анестезии и тяжести оперативных вмешательств (см. таблицу).

Большинство плановых операций было выполнено лапароскопически при абдоминальной патологии, их продолжительность не превышала 60 мин. Более длительными (1–3 ч) были реконструктивно-пластические (пластика посттравматических дефектов) и нейрохирургические (краниопластика) операции.

Анестезию проводили аппаратом *SIESTA 1 Whispa* (DAMECA, Дания), совмещенным с наркозной приставкой *КНП-01* (ООО Акела-Н, Россия). Для мониторинга концентрации О₂, Кс и EtCO₂ в наркозно-дыхательной смеси использовали газоанализаторы M1026B (Philips - Германия) и ГКМ-03-ИНСОВТ (Россия). Мониторинг АД, ЧД, ЧСС, EtCO₂, SatO₂, BIS-индекса и индекса перфузии обеспечивали следящей системой MP60 (Philips, Германия). При проведении исследования использовали ингаляционные анестетики: медицинский Кс - ЛС «КсеМед®» (ООО Акела-Н, Россия) и севофлуран (Abbott GMBH & CO.KG, Великобритания).

Содержание S100b и BDNF определяли в сыворотке крови детей до проведения анестезии и после ее завершения твердофазным иммуноферментным методом (ELISA). Проведение исследований было одобрено локальным этическим комитетом. Статистическая обработка данных проводилась с исполь-

Характеристика обследованных больных (n=42)

Изученный параметр	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=20)
Возраст, годы	12,2 ± 4,0	11,0 ± 3,9
Длительность анестезии (мин)	100 ± 40	96 ± 35
Виды операций:		
абдоминальные	13 (59,1)	12 (60)
реконструктивно-пластические	4 (18,2)	4 (20)
нейрохирургические	5 (22,7)	4 (20)
Итого...	22 (100)	20 (100)

Примечание. В скобках – проценты.

зованием пакета Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

При поддержании анестезии у детей в указанных группах ее глубина соответствовала хирургической стадии III_{1,2}, значения BIS-индекса были в пределах 40–60 ЕД. До анестезии концентрации белка S100b в крови детей 1-й и 2-й групп существенно не различались и составили соответственно 89,4±20,6 мг/мл и 118,3±75,7 мг/мл (рис. 1, 2).

Уровень BDNF в крови до проведения анестезии был у детей 1-й группы 19499,7±4777,6 пг/мл, а во 2-й группе – 26361,9±10511,0 пг/мл. Анализ значений BDNF в исследуемых группах до проведения анестезии выявил статистически значимые различия (рис. 3, 4)

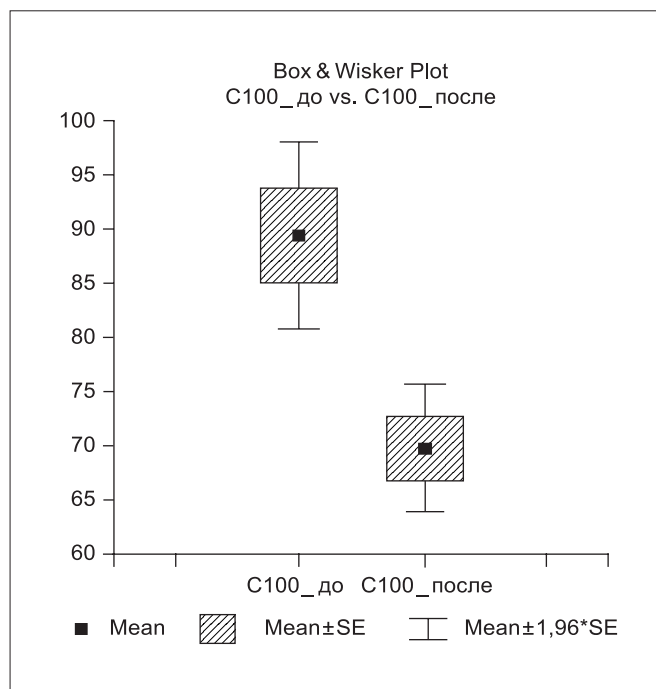


Рис. 1. Изменения содержания белка S100b (мг/мл) в крови до и после анестезии у детей 1 группы.

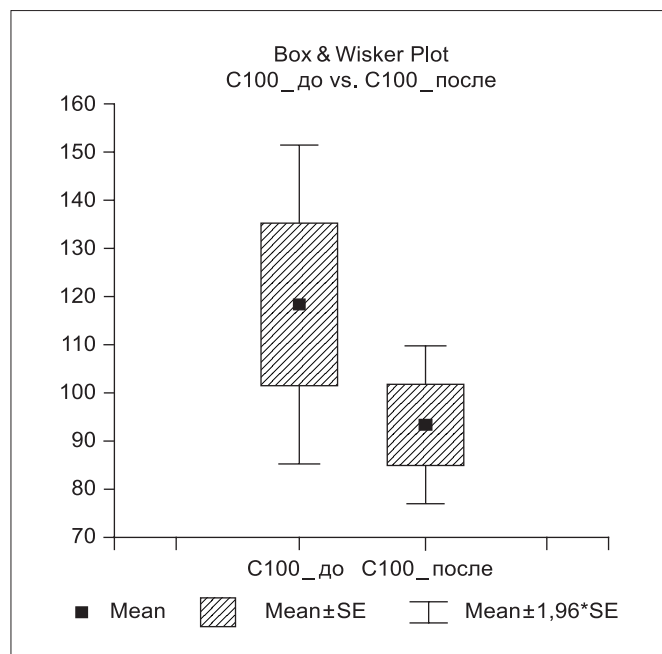


Рис. 2. Изменения содержания белка S100b (мг/мл) в крови до и после анестезии у детей 2 группы.

После окончания анестезии и пробуждения у детей обеих групп получали вторую пробу венозной крови, в сыворотке которой определяли концентрации белка S100b и BDNF. До анестезии Кс уровень белка S100b у детей 1-й группы был $89,4 \pm 20,6$ мг/мл, а после ее проведения он снизился на 28% и составил $69,7 \pm 14,0$ мг/мл ($p < 0,05$) (см. рис. 1). Такое уменьшение содержания маркера нейронального повреждения свидетельствует о том, что Кс в концентрации 60–65% не оказывал негативного влияния на развивающийся мозг ребенка,

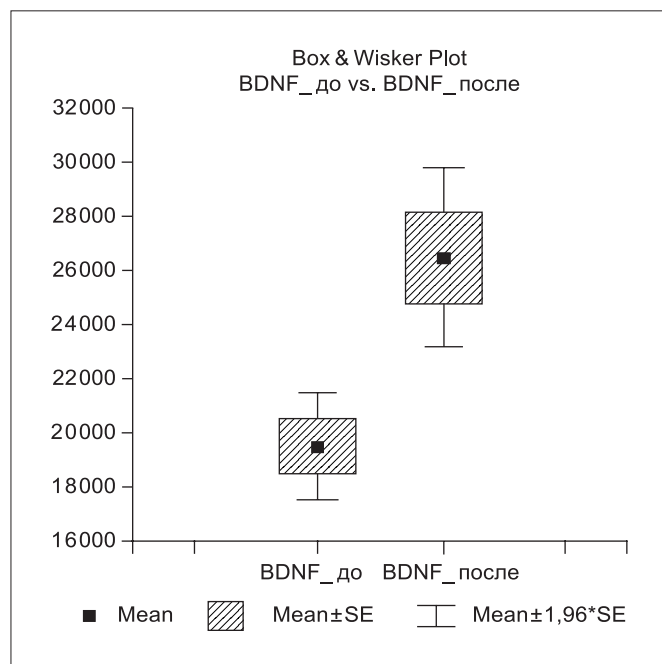


Рис. 3. Изменения содержания BDNF (пг/мл) в крови до и после анестезии у детей 1 группы.

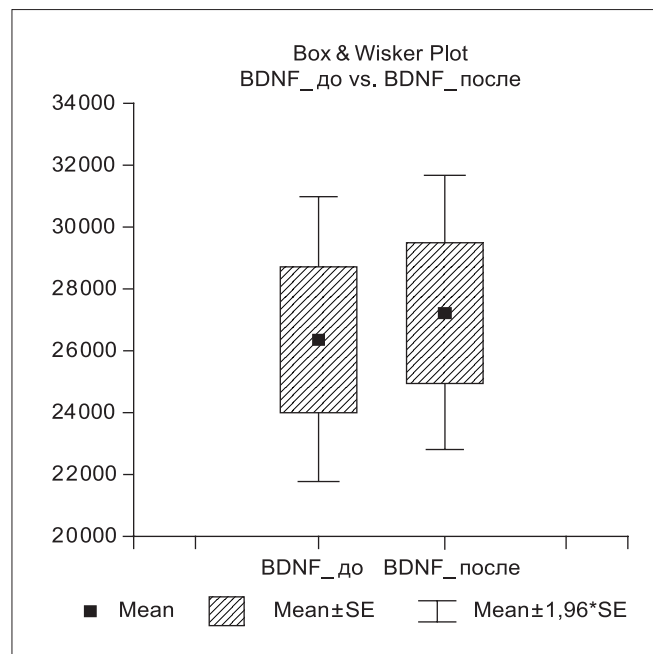


Рис. 4. Изменения содержания BDNF (пг/мл) в крови до и после анестезии у детей 2 группы.

более того, при отсутствии токсичности Кс присущи нейропротективные свойства: он используется при лечении больных с ишемическим инсультом и возможно найдет применение в лечении неонатальной асфиксии [22]. В эксперименте и клинике была доказана эффективность Кс в комплексной терапии больных с тяжелыми повреждениями мозга [18, 19, 23, 24].

Изменения концентраций BDNF в крови детей 1-й группы характеризовались увеличением на 27% ($p < 0,05$) после анестезии Кс (см. рис. 3). Учитывая, что BDNF выполняет нейротрофические функции, такое повышение его содержания может быть расценено как позитивная компенсаторная реакция нейрогуморальных механизмов на операционный стресс [25,26]. Снижение уровня S100b после проведения анестезии Кс у детей и повышение уровня BDNF являются проявлением нейропротективных свойств у этого анестетика. В эксперименте было показано, что при повышении уровня BDNF улучшается обучаемость животных, когнитивные функции, и, наоборот, при снижении его уровня страдает память [19,20].

У детей 2-й группы после проведения анестезии Се были выявлены значимые, но менее выраженные, изменения концентраций белка S100b и BDNF в сыворотке крови (см. рис. 2, 4). После анестезии Се уровень S100b уменьшался на 22%, по сравнению с исходным уровнем ($118,3 \pm 75,7$ мг/мл по сравнению с $93,3 \pm 37,6$ мг/мл, $p < 0,05$). В ранее проведенных исследованиях сообщалось о токсичности Се, но его токсичность зависела от концентрации анестетика в наркозно-дыхательной смеси [6,27]. В эксперименте было показано, что после ингаляции Се в концентрации 3,0 об% у крыс развивался дефицит в обучении и аномальное поведение [27]. В данном исследовании мы использовали Се в концентрациях менее 3,0 об%, что нивелирует его повреждающие эффекты [20,27].

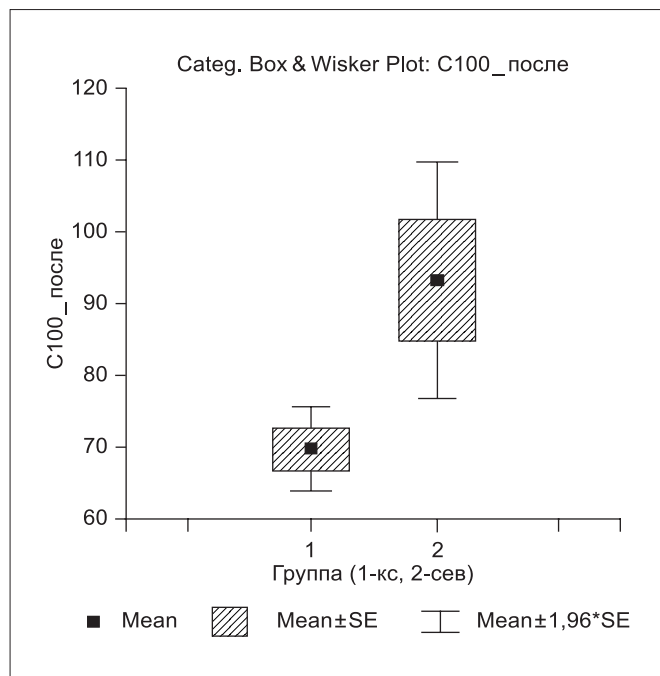


Рис. 5. Изменения содержания белка S100b в крови детей после анестезии Кс и Се.

При работе с Се у детей, по-видимому, не следует прибегать к высоким концентрациям этого анестетика для предупреждения его влияния на обучаемость ребенка и его поведение. В нашем исследовании концентрация Се не превышала 2,5 об%, по динамике S100b можно утверждать, что анестетик в данной концентрации не оказывает токсического влияния на мозг ребенка. После проведения анестезии Се содержание BDNF в крови увеличилось и составляло $27212,4 \pm 10103,4$ пг/мл ($p < 0,05$) (см. рис. 4). В связи с этим можно утверждать, что Се в концентрации до 2,5 об% с фентанилом не оказывает токсического влияния на мозг ребенка и, возможно, проявляет нейропротективные свойства.

Для выявления выраженности нейропротективных свойств у анестетиков нами было проведено сравнение уровней S100b и BDNF после проведения анестезий Кс и Се (рис. 5). Как показано, изменения концентраций белка S100b в изученных группах после проведения анестезий были статистически значимыми ($p < 0,05$). У детей 1-й группы после анестезии Кс уровень S100b оказался на 26% ниже по сравнению с детьми 2-й группы, у которых анестезия проводилась Се ($69,7 \pm 14,0$ и $93,3 \pm 37,6$ мг/мл, соответственно). Значения BDNF в исследуемых группах после проведения анестезий Кс и Се не имели значимых различий (1-я группа $26452,4 \pm 7915,9$ пг/мл; 2-я группа $27212,4 \pm 10103,4$ пг/мл). Такие изменения уровней BDNF у детей после анестезии Кс и Се свидетельствуют об отсутствии преимуществ одного анестетика перед другим по нейропротективным свойствам. Наши данные подтверждают наличие нейропротективных свойств у изученных анестетиков, которые ранее были выявлены в эксперименте на модели перинатальной ишемии мозга [29]. Можно полагать, что при выборе анестетика

для проведения анестезии у детей Кс и Се в равной степени обладают нейропротективными свойствами и могут использоваться для защиты мозга при проведении травматичных операций, а также при гипоксическо-травматическом повреждении мозга. По динамике изменений содержания белка S100b можно предположить, что токсическое влияние на мозг в большей степени оказывает Се по сравнению с Кс. Однако для подтверждения данного положения необходимо исследовать восстановление когнитивных функций у детей после проведения анестезии.

ЛИТЕРАТУРА

- Todd M.M. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine. *Anesthesiology*. 2004; 101: 272-3.
- Uemura E., Bowman R.E. Effects of halothane on cerebral synaptic density. *Exp Neurol*. 1980; 69: 135-42.
- Jevtovic-Todorovic V., Benschhoff N., Olney J.W. Ketamine potentiates cerebrotical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats. *Br J Pharmacol*. 2000; 130: 1692-8.
- Tenq K.K., Hempstead B.L. Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61: 35-48.
- Gascon E., Klausner P., Kiss J.Z., Vutskits L. Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2007; 24: 213-24.
- Satomoto M., Satoh Y., Terui K. et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology*. 2009; 110: 628-37.
- Wang Y., Cheng Y., Liu G. et al. Chronic exposure of gestation rat to sevoflurane impairs offspring brain development. *Neurol. Sci*. 2012; 33: 535-44.
- Stratmann G., Bickler P., Ku B. et al. Isoflurane increases stem cell proliferation in adult but not in rat neonatal hippocampi. *Soc Neurosci Abst*. 2005; 826-9.
- Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y. et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003; 23: 876-82.
- Hansen T.G., Pedersen J.K., Henneberg S.W. et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: A nationwide cohort study. *Anesthesiology*. 2011; 114: 1076-85.
- DiMaggio C., Sun L.S., Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth. Analg*. 2011; 113: 1143-51.
- Linstedt U., Meyer O., Kropp P. et al. Serum concentration of S100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* - 2002; 46 (4): 384-389.
- Mangano D.T., Mora Mangano C.T. Perioperative stroke encephalopathy and CNS dysfunction. *J. Intensive Care Med.* - 1997; 12: 148-160.
- Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 1965; 19: 739-44.
- Donato R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2001; 33: 637-68.
- Petzold A., Green A.J., Keir G. et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit. Care Med*. 2002; 30: 2705-10.
- Mussack T., Biberthaler P., Kanz K.G. et al. Immediate S100B and neuron-specific enolase plasma measurements or rapid evaluation of primary brain damage in alcohol-intoxicated, minor head-injured patients. *Shock*. 2002; 18: 395-400.
- Shu Y., Patel S.M., Pac-Soo C. et al. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia. *Anesthesiology*. 2010; 113: 360-8.
- Adamczyk S., Robin E., Simerabet M., Kipnis E., Tavernier B., Vallet B. et al. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K_{ATP} channel. *Br J Anaesth*. 2010; 104: 191-200.
- Karege F., Perrez G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002; 109: 143-8.

21. S. Wilhelm, D. Ma, M. Maze et al. *Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. Anesthesiology. 2002; 96: 1485–91.*
22. Yu Q., Wang H., Chen J. et al. Neuroprotections and mechanisms of inhalational anesthetics against brain ischemia. *Front Biosci (Elite Ed). 2010; 1(2): 1275–98.*
23. Coburn M, Maze M, Franks NP: The neuroprotective effects of xenon and helium in an *in vitro* model of traumatic brain injury. *Crit Care Med. 2008, 36: 588–95.*
24. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. New neurotrophic factors. *Annu Rev Physiol. 1985; 45: 601–12.*
25. Cattano D, Williamson P, Fukui K, Avidan M, Evers AS, Olney JW, et al. Potential of xenon to induce or to protect against neuroapoptosis in the developing mouse brain. *Can J Anaesth. 2008; 55: 429–36.*
26. Liang G, Ward C, Peng J, Zhao Y, Huang B, et al. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *Anesthesiology. 2010; 112: 1325–34.*
27. Luo Y, Ma D, Leong E, Sanders RD, Yu B, Hossain M, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology. 2008; 109: p. 782–9.*

Поступила 09.10.14
 ReceiSved 09.10.14

Конфликт интересов: работа выполнялась совместно с фирмой ООО «Акела-Н» - производителем медицинского ксенона – «КсеМед®». Разрешение МЗ РФ от 22.04.2010 г. на проведение клинических исследований ксенона при анестезиях у детей (ПУ № ЛС -000121).

Сведения об авторах:

Арсеньева Елена Николаевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД, e-mail: arsenjvaen@mail.ru; **Лукьянов Валерий Иванович**, ст. науч. сотр. лаб. новых медицинских технологий, e-mail: lukianovvaleriy@gmail.com; **Быков Михаил Викторович**, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, e-mail: mikhail_v_bykov@mail.ru; **Сабина Татьяна Сергеевна**, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации НИИ НДХТ, e-mail: tanuwok@mail.ru; **Амчславский Валерий Генрихович**, доктор мед. наук, проф., зав. отделением анестезиологии и реанимации, НИИ НДХТ, mail: vamches@mail.ru; **Пинелис Всеволод Григорьевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. мембранологии с группой генетических исследований НЦЗД, e-mail: irinavasile4tk@rambler.ru

Социальная педиатрия и организация здравоохранения

© АЛЬБИЦКИЙ В.Ю., УСТИНОВА Н.В., 2015

УДК 614.2:616-053.2-084-058

Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В.

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ КАК СТРАТЕГИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1

Уважаемые читатели! В этом номере журнала опубликовано письмо члена редакционного совета, педиатра из Великобритании Тони Ватерстона о социальной педиатрии.

Международное общество социальной педиатрии (ISSOP), членом исполнительного комитета которого является доктор Ватерстон, определяет социальную педиатрию: «глобальная, целостная и междисциплинарная стратегия в области охраны здоровья детей, рассматривающая здоровье ребенка в контексте общества, окружающей среды, школы, семьи; интегрирующая физические, психические и социальные аспекты здоровья и развития детей; объединяющая лечение, профилактику, укрепление здоровья и повышение качества жизни детского населения».

В России одно из определений социальной педиатрии дано В.Ю.Альбицким: «Социальная педиатрия, интегрируя профилактические и лечебные начала, являясь социальным и организационным направлением педиатрии, изучает здоровье и развитие конкретного ребенка и различных контингентов детей на групповом и популяционном уровнях в связи с условиями и изменениями социальной среды, учетом физических, психических и социальных аспектов здоровья и развития детей, а также разрабатывает мероприятия по сохранению и укреплению здоровья детского населения, оказанию ему медицинской помощи».

Мы полагаем, что отечественным педиатрам и организаторам детского здравоохранения будет интересно сравнение с представленными Т.Ватерстоном подходами к сохранению здоровья детей. Несомненно, без учета социальных факторов невозможно построить эффективную систему охраны и укрепления здоровья детского населения в