

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ МИНИМАЛЬНЫМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ПОТОКАМИ И ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

А. В. Щёголев<sup>1</sup>, И. И. Фаизов<sup>1</sup>, Д. Г. Герасимов<sup>1</sup>, А. И. Левшанков<sup>1</sup>, А. Ю. Елизаров<sup>2</sup>

## THE FUNCTION OF THE LIVER AND KIDNEYS DURING MINIMAL OR METABOLIC FLOW INHALATIONAL ANESTHESIA AND TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA

A. V. Shchegolev<sup>1</sup>, I. I. Faizov<sup>1</sup>, D. G. Gerasimov<sup>1</sup>, A. I. Levshankov<sup>1</sup>, A. Yu. Elizarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

<sup>2</sup>Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, г. Санкт-Петербург

В статье приведены результаты сравнения влияния на функции печени и почек ингаляционной анестезии севофлураном в условиях минимального и метаболического потоков с тотальной внутривенной анестезией по целевой концентрации. Во время проведения анестезии осуществляли «онлайн» масс-спектрометрический мониторинг в режиме «вдох/выдох». Количество компаунда А и данные анализа биохимических показателей крови показали, что ингаляционная анестезия севофлураном минимальным и метаболическим потоками и тотальная внутривенная анестезия у пациентов без патологии паренхиматозных органов не вызывает клинического гепато- и нефротоксического эффектов. Хотя отмечается повышение биохимических показателей, но абсолютные цифры находятся в пределах нормальных значений.

*Ключевые слова:* анестезия, севофлуран, компаунд А, пропофол, минимальный поток, метаболический поток, масс-спектрометрия.

The paper gives the results of comparing the impact of minimal or metabolic flow inhalational anesthesia with sevoflurane and its total intravenous anesthesia in terms of target concentrations on the function of the liver and kidneys. On-line mass spectrometric monitoring in the inspiration/expiration mode was performed during anesthesia. The amount of compound A and the analysis of blood biochemical parameters indicated that minimal or metabolic flow inhalational anesthesia with sevoflurane and its total intravenous anesthesia caused no hepato- or nephrotoxic effects in patients without abnormalities in the parenchymal organs. Although there are higher biochemical parameters; but the absolute values are in the normal range.

*Key words:* anesthesia, sevoflurane, compound A, propofol, minimal flow, metabolic flow, mass spectrophotometry.

Анестезию с потоком газов  $\leq 0,5$  л/мин применяют не так часто вследствие отсутствия соответствующих технических средств, невозможности создания полной герметичности дыхательного контура и точного мониторинга газов. До сих пор нет единого мнения о потенциальной гепато- и нефротоксичности компаунда А (наиболее токсичного), В, С, D, Е, которые образуются при взаимодействии анестетика с сорбентом углекислого газа дыхательной смеси [7, 11-13, 19, 20, 27]. Вместе с тем, вследствие фармакокинетических и фармакодинамических свойств, севофлуран используют и в условиях минимального и метаболического потоков [4, 5].

Большинство научных работ о влиянии компаунда А проведено для потока не ниже 1 л/мин,

и тот порог концентрации компаунда А, при котором проявляется гепато- и нефротоксический эффект, не найден [5, 6, 8-10, 14-16, 18, 22, 26, 27].

Масс-спектрометрия обеспечивает онлайн-мониторинг в режиме «вдох/выдох» содержания не только  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ , но и ингаляционного анестетика севофлурана и компаунда А, что уже было продемонстрировано в ряде работ [1-3, 17, 23, 24].

В результате сравнительной оценки влияния ингаляционной анестезии севофлураном с газопотоком 1 л/мин с тотальной внутривенной анестезией на состояние функции печени и почек при операциях около 3-4 ч, проведённой у 80 пациентов, не выявлено существенного различия между группами [25].

Учитывая возможности масс-спектрометрического мониторинга, позволяющего регистрировать микроколичества в условиях минимального и метаболического потоков, в нашем случае компаунда А, и наиболее часто используемые методы анестезии, сформулирована цель исследования.

Цель – провести сравнительный анализ влияния на функции печени и почек ингаляционной анестезии севофлураном минимальным и метаболическим потоками с тотальной внутривенной анестезией по целевой концентрации.

### Материалы и методы

У обследуемых пациентов были исключены нарушения функций со стороны печени и почек и прямое хирургическое воздействие на паренхиматозные органы.

Пациенты разделены на 3 основные группы: 1) ингаляционная анестезия севофлураном с минимальным потоком (0,5–0,25 л/мин), аппарат Dräger Fabius (Germany); 2) ингаляционная анестезия севофлураном с метаболическим потоком (< 0,25 л/мин), аппарат Dräger Zeus (Germany) в режиме TCA (Target Controlled Anaesthesia); 3) тотальная внутривенная анестезия по целевой концентрации (Target Controlled Infusion).

Тяжесть состояния обследуемых больных составила I–II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). У всех пациентов изначально нарушений функции печени или почек не имелось.

Премедикацию выполняли по стандартной схеме: феназепам 0,5 мг, сибазон 5 мг перед сном внутрь. Утром за 30 мин до подачи в операционную больным выполняли внутримышечную инъекцию трамадола 100 мг и сибазона 10 мг. В операционной пациентам налаживали инфузионную терапию кристаллоидным раствором через периферическую вену. Индукция анестезии больных 1-й и 2-й групп носила одинаковый характер: фентанил – 5–7 мкг/кг, пропофол – 2 мг/кг, рокурония бромид – 0,6–0,9 мг/кг, выполняли интубацию трахеи, вентиляцию лёгких осуществляли с параметрами минутной вентиляции 60 мл/кг должной массы тела, частота дыхания 10–12 в минуту, достигая показателя  $P_{a\text{CO}_2}$  в пределах нормовентиляции. Индукцию больным 3-й группы проводили по алгоритму Marsha, непосредственно под контролем BIS-индекса [21]. Отличие в исследуемых группах заключалось в используемом потоке свежей смеси и применяемом аппарате искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

В 1-й и 2-й группах поддержание анестезии осуществляли ингаляционным анестетиком севофлураном ( $ET_{sv} = 1,0\text{--}2,0$  об. %), в 3-й группе после выполнения интубации трахеи переходили на минимальный поток (0,5 л/мин) кислородно-воздушной смеси,  $FiO_2 = 50\%$ . В конце анестезии

подачу анестетика выключали, поток свежей смеси увеличивали до 9 л/мин,  $FiO_2$  – до 90%.

Течение анестезии во всех наблюдениях было гладким, интраоперационных осложнений не выявлено. Все больные экстубированы при возможности пациента выполнять простые команды и значениях TOF выше 0,9. Течение послеоперационного периода протекало без особенностей.

Во время проведения анестезии осуществляли «онлайн» масс-спектрометрический мониторинг с помощью аппарата «Prisma Plus» (Pfeiffer vacuum, Germany). Определяли концентрации севофлурана и компаунда А в режиме «вдох/выдох». Забор пробы из дыхательного контура осуществляли непосредственно из «Y»-образного коннектора, присоединённого к эндотрахеальной трубке. Ингаляционный анестетик севофлуран определяли по осколочной массе  $m/z = 131$  и компаунд А – по  $m/z = 128$  в режиме «вдох/выдох». Нормировку результатов измерения концентрации исследуемых соединений и определения уровня компаунда А осуществляли при помощи газового хроматографа Shimadzu GC-2010 (Shimadzu, Japan) с пламенно-ионизационным детектором. Отбор проб для газового хроматографа выполняли каждые 30 мин анестезии с помощью специальных шприцев фирмы «Hamilton» (Hamilton Company, Nevada, USA).

Лабораторный анализ крови с оценкой состояния функции печени и почек осуществляли по показателям: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий билирубин, общий белок, мочевины, креатинина, на следующих этапах исследования: I – накануне анестезии, II – после анестезии, III – 1-е сутки после анестезии. Анализ проб выполняли с помощью автоматических клинических анализаторов Sapphire (Tokyo, Japan) и Advia 1200 (Siemens, Germany).

Первоначально проводили статистическую обработку данных с помощью методов описательной статистики программы SPSS 18.0. С учётом того, что полученные лабораторные данные подчинялись закону ненормального распределения, анализ данных осуществляли с помощью непараметрического теста Манна – Уитни для связанных выборок. Данные представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$ .

Забор проб для масс-спектрометрического мониторинга из дыхательного контура пациента осуществляли непосредственно после индукции анестезии и начала ИВЛ. Использовали сорбент  $CO_2$  дыхательной смеси на основе натронной извести Spherasorb (Intersurgical, Great Britain).

### Результаты и обсуждение

Определена зависимость концентрации компаунда А в дыхательной смеси от концентрации севофлурана, подаваемого пациенту, и в выдыхаемом газе (рис. 1).



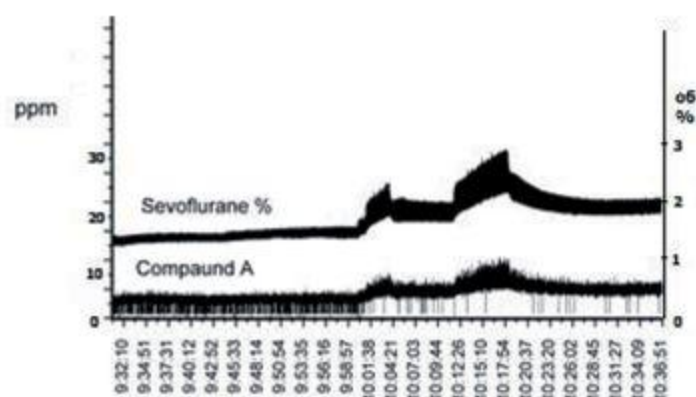


Рис. 1. Вид масс-спектрограммы компаунда А и севофлурана в дыхательной смеси во время ингаляционной анестезии

Количество компаунда А в 1-й и 2-й группах имело значимые различия, на 30-й мин – 3,2 ppm (2,9; 4,1) и 7,1 ppm (6,4; 8,1) и на 60-й мин – 3,6 ppm (3,3; 4,3) и 7,4 ppm (6,8; 8,1) соответственно,  $p = 0,001$ ;  $U = 0$ ;  $z = -5,9$  (рис. 2).

Полученные данные показали, что количество компаунда А увеличивалось при уменьшении потока свежей смеси, тем самым подтверждая гипотезу о его накоплении в дыхательном контуре. Выбор используемого потока свежей смеси влияет на количество компаунда А, и можно предположить, что использование метаболического потока с большей вероятностью приведёт к гепато- и нефротоксическому эффектам.

Анализ биохимических данных при ингаляционной анестезии севофлураном с различными потоками свежей смеси и тотальной внутривенной анестезии по целевой концентрации показал, что нет значимых различий между показателями АСТ и АЛТ в исследуемых группах.

Значимые различия получили по показателю общего билирубина при сравнении 1-й группы со 2-й на этапах: а) сразу после анестезии ( $U = 84$ ;  $z = -4,1$ ;  $p < 0,001$ ); б) на следующие сутки после анестезии (при  $U = 68$ ;  $z = -4,5$ ;  $p < 0,001$ ); при сравнении 2-й и 3-й групп на этапах: а) после анестезии ( $U = 108$ ;  $z = -3,6$ ;  $p < 0,001$ ); б) на следующие сутки после анестезии ( $U = 110$ ;  $z = -3,6$ ;  $p < 0,001$ ) (табл.).

Также значимые различия получили по общему белку при сравнении 1-й группы со 2-й на эта-

пах: а) после анестезии ( $U = 114$ ;  $z = -3,5$ ;  $p < 0,001$ ); б) на следующие сутки после анестезии ( $U = 34$ ;  $z = -5,2$ ;  $p < 0,001$ ); при сравнении 2-й группы с 3-й группой на этапах: а) после анестезии ( $U = 172$ ;  $z = -2,3$ ;  $p = 0,01$ ); б) на следующие сутки после анестезии ( $U = 6$ ;  $z = -5,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Показатели мочевины также имели значимые различия при сравнении 1-й группы со 2-й на этапах: после анестезии ( $U = 130$ ;  $z = -3,2$ ;  $p = 0,001$ ); при сравнении 1-й и 3-й групп на следующие сутки после анестезии ( $U = 130$ ;  $z = -2,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Значимые различия получили по показателю лактатдегидрогеназы при сравнении 1-й группы со 2-й на этапе после анестезии ( $U = 128$ ;  $z = -3,2$ ;  $p < 0,001$ ).

По показателю креатинина также есть значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп на этапах: а) после анестезии ( $U = 114$ ;  $z = -2,5$ ;  $p = 0,01$ ); б) на следующие сутки после анестезии ( $U = 150$ ;  $z = -2,8$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в результате масс-спектрометрического мониторинга количества компаунда А и анализа биохимических показателей крови показано, что ингаляционная анестезия севофлураном минимальным и метаболическим потоками и тотальная внутривенная анестезия у пациентов без патологии паренхиматозных органов не вызывают клинического гепато- и нефротоксического эффектов. Хотя повышение биохимических показателей имеет место, но в пределах нормальных значений.

### Заключение

Масс-спектрометрия позволяет проводить мониторинг микроколичеств во время анестезии в режиме реального времени, что повышает безопасность анестезии. Количество компаунда А и анализ биохимических показателей крови показали, что ингаляционная анестезия севофлураном минимальным и метаболическим потоками и тотальная внутривенная анестезия у пациентов без патологии паренхиматозных органов не вызывают клинического гепато- и нефротоксического эффектов. Хотя отмечается повышение биохимических показателей, но абсолютные цифры находятся в пределах нормальных значений. Таким

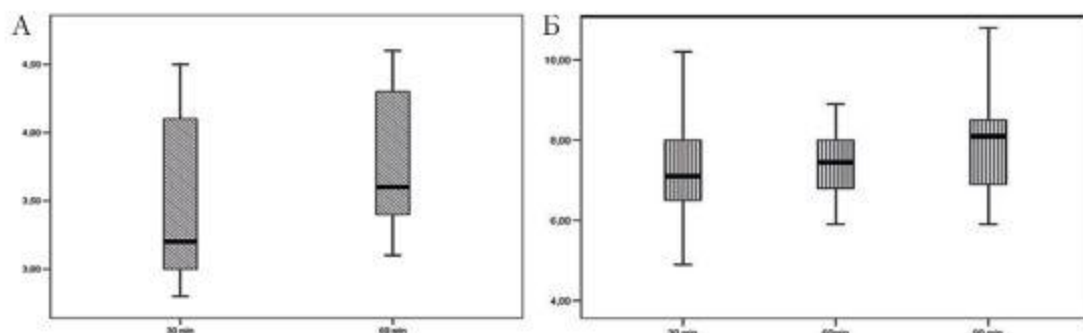


Рис. 2. Динамика изменения компаунда А в 1-й группе обследуемых при минимальном потоке на 30-й и 60-й мин (А) и во 2-й группе при метаболическом потоке свежей смеси на 30, 60 и 90 мин (Б) анестезии

Динамика изменений биохимических показателей крови на этапах исследования

Показатели	Этапы	1-я группа Minimal flow	2-я группа Metab. flow	3-я группа TCI
АСТ	0 – до/о	22,1 (18,9; 25,6)	18,4 (14,0; 22,5)	21,0 (15,0; 22,0)
	I – п/о	22,8 (18,5; 33,9)	19,0 (14,7; 27,2)	21,0 (12,0; 26,0)
	II – 1 сут	22,0 (21,0; 28,5)	19,0 (14,7; 27,2)	21,0 (11,0; 24,0)
АЛТ	0 – до/о	24,5 (14,2; 32,0)	17,0 (11,7; 27,6)	22,0 (12,0; 25,0)
	I – п/о	30,4 (22,0; 35,0)	16,0 (10,7; 28,0)	24,0 (9,0; 26,0)
	II – 1 сут	27,2 (12,0; 29,1)	25,5 (21,7; 35,2)	24,0 (18,0; 25,0)
Лактатдегидрогеназа	0 – до/о	150,0 (98,0; 165,0)	150,0 (118,7; 175,5)	145,0 (133,0; 188,4)
	I – п/о	195,1 (162,0; 234,0)*	150,0 (118,7; 175,5)	150,0 (148,4; 215,7)
	II – 1 сут	165,4 (125,8; 223,6)	188,0 (150,0; 239,5)	198,8 (164,0; 244,9)
Гамма-глутамил-транспептидаза	0 – до/о	20,0 (13,0; 23,6)	21,4 (15,3; 27,5)	20,0 (13,0; 22,8)
	I – п/о	21,0 (10,9; 36,5)	26,7 (18,2; 29,9)	21,5 (11,5; 30,0)
	II – 1 сут	21,9 (13,6; 33,0)	31,5 (20,4; 36,5)	26,0 (19,8; 26,8)
Общий билирубин	0 – до/о	10,7 (7,7; 15,9)	6,0 (4,4; 12,2)	10,1 (8,0; 12,0)
	I – п/о	11,0 (10,0; 13,9)*	6,9 (6,0; 8,1)**	9,2 (8,0; 22,8)
	II – 1 сут	14,0 (12,7; 17,8)*	7,8 (6,6; 8,5)**	14,0 (7,4; 21,3)
Общий белок	0 – до/о	69,0 (65,3; 72,0)	68,7 (61,7; 72,2)	64,0 (63,0; 66,0)
	I – п/о	64,5 (56,0; 67,0)*/**	55,0 (50,5; 59,5)**	60,0 (57,0; 64,0)
	II – 1 сут	68,0 (66,7; 72,0)*	54,0 (50,0; 60,2)**	71,0 (64,0; 73,0)
Креатинин	0 – до/о	69,4 (63,0; 93,7)	90,0 (78,1; 94,2)	70,0 (50,0; 72,0)
	I – п/о	80,0 (69,1; 95,0)	94,0 (74,0; 102,5)**	69,0 (54,0; 86,0)
	II – 1 сут	92,0 (67,0; 96,2)	92,0 (77,7; 114,0)**	78,0 (68,0; 87,0)
Мочевина	0 – до/о	4,7 (3,0; 5,5)	5,5 (3,9; 6,8)	5,2 (4,1; 5,3)
	I – п/о	4,7 (3,3; 5,2)*/**	6,6 (4,2; 7,6)	5,9 (5,2; 7,3)
	II – 1 сут	5,1 (4,5; 6,8)**	7,4 (5,5; 8,3)	6,4 (5,1; 7,8)

Примечание: \* –  $p \leq 0,001$  при сравнении показателей 1-й группы со 2-й группой; \*\* –  $p \leq 0,001$  при сравнении показателей 2-й группы с 3-й группой.

образом, использование в повседневной практике ингаляционной анестезии севофлураном минимальным и метаболическим потоками является не менее безопасными, чем тотальная внутривенная анестезия.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова**  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 4.

#### **Щёголев Алексей Валериевич**

доктор медицинских наук, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии, главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ.  
Тел./факс: 8 (812) 329-71-21.  
E-mail: alekseischegolev@gmail.com

#### **Фаизов Искандер Иршатович**

адъюнкт кафедры анестезиологии и реаниматологии.  
E-mail: ismek@mail.ru

#### **Левшанков Анатолий Ильич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

#### **Герасимов Денис Геннадьевич**

адъюнкт кафедры анестезиологии и реаниматологии.

#### **Елизаров Андрей Юрьевич**

Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе Российской академии наук,  
доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник.

### Литература

1. Елохин В. А., Ершов Т. Д., Левшанков А. И. и др. Использование масс-спектрометрического метода для мониторинга концентрации севофлурана в аппарате ингаляционной анестезии // Журн. техн. физики. – 2010. – Т. 80, вып. 8. – С. 156–158.
2. Елохин В. А., Ершов Т. Д., Левшанков А. И. и др. Масс-спектрометрический мониторинг содержания севофлурана в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии // Масс-спектрометрия. – 2010. – Т. 7, вып. 3. – С. 201–204.
3. Левшанков А. И., Елизаров А. Ю. Возможности масс-спектрометрии в оценке состояния пациента и адекватности анестезии // Эффер. терапия. – 2011. – Т. 17, вып. 3. – С. 74–75.
4. Левшанков А. И., Щёголев А. В., Фаизов И. И. и др. Наиболее информативные показатели мониторинга при ингаляционной анестезии с минимальным и метаболическим газотоками // Вестн. интенс. терапии. – 2013. – Т. 5. – С. 39–42.
5. Лихванцев В. В., Галлингер Э. Ю., Большедворов Р. В. Галогенсодержащие ингаляционные анестетики и проблема органотоксичности // Вестн. интенс. терапии. – 2008. – № 4. – С. 24–27.
6. Bedford R. F., Ives H. E. The renal safety of sevoflurane // Anesth. Analg. – 2000. – Vol. 90. – P. 505–508.
7. Bito H., Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 80. – P. 71–76.
8. Ebert T. J., Frink E. J., Kharasch E. D. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88. – P. 601–610.
9. Eger E. I. II, Gong D., Koblin D. D. et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers // Anesth. Analg. – 1997. – Vol. 85. – P. 1154–1163.
10. Eger E. I. II, Koblin D. D., Bowland T. et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers // Anesth. Analg. – 1997. – Vol. 84. – P. 160–168.
11. Frink E. J., Green W. B., Brown E. A. et al. Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children // Anesthesiology. – 1996. – Vol. 84. – P. 566–571.
12. Frink E. J., Malan T. P., Morgan S. E. et al. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO<sub>2</sub> absorbents during low-flow anesthesia in surgical patients // Anesthesiology. – 1992. – Vol. 77. – P. 1064–1069.
13. Geoffrey Nunn B. A. Low-flow anaesthesia FRCA Continuing Education in Anaesthesia // Critical Care and Pain. – 2008. – Vol. 8, № 1. <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/8/1/1.full.pdf>
14. Goldberg M. E., Cantillo J., Gratz I. et al. Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers // Anesth. Analg. – 1999. – Vol. 88. – P. 437–445.
15. Gonsowski C. T., Laster M. J., Eger E. I. II et al. Toxicity of compound A in rats: effect of a 3-hour administration // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 80. – P. 556–565.
16. Higuchi H., Sumita S., Wada H. et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 89. – P. 307–322.
17. Ibarra E., Lees D. E. Mass spectrometer monitoring of patients with anesthesia // Anesthesiology. – 1985. – Vol. 63. – P. 572–573.
18. Kandel L., Laster M. J., Eger E. I. II et al. Nephrotoxicity in rats undergoing a 1-hour exposure to Compound A // Anesth. Analg. – 1995. – Vol. 81. – P. 559–563.
19. Lee W. M., Senior J. R. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions // Toxicol. Pathol. – 2005. – Vol. 33. – P. 155–164.
20. Lortat-Jacob B., Billard V., Buschke W. et al. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine // Anaesthesia. – 2009. – Vol. 64. – P. 1229–1235.
21. Marsh B., White M., Morton N. et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol // Br. J. Anaesth. – 1991. – Vol. 67, № 1. – P. 41–48.
22. Mazze R., Regen B., Herrera D. et al. Renal toxicity of compound A plus sevoflurane compared with isoflurane in non-human primates // Anesthesiology. – 1992. – Vol. 77. – P. 1064–1069.
23. Norman E. A., Zeig N. J., Ahmad I. Better designs for mass spectrometer monitoring of the awake patient // Anesthesiology. – 1986. – Vol. 64. – P. 664–665.
24. Ozanne G. M., Young W. G., Mazzei W. J. et al. Multipatient anesthetic mass spectrometry // Anesthesiology. – 1981. – Vol. 55. – P. 62–70.
25. Sahin S. H., Cinar S. O., Paksoy I. et al. Comparison between low flow sevoflurane anesthesia and total intravenous anesthesia during intermediate-duration surgery: effects on renal and hepatic toxicity // Hippokratia. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 69–74.
26. Turillazzi E., D'errico Stefano, Neri M. et al. Fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia // Toxicol. Pathol. – 2007. – Vol. 35. – P. 780–785.
27. Versichelen L. E., Rolly G., Bouche L. A. et al. Only carbon dioxide absorbents free of both NaOH and KOH do not generate compound A during in vitro closed-system sevoflurane: evaluation of five absorbents // Anesthesiology. – 2001. – Vol. 95. – P. 750–753.