

2. ЛСК в среднемозговой артерии на стороне вмешательства, как и показатель ЦОМ, при анестезии изофлураном и пропофолом в целевой концентрации не зависят от показателей системной гемодинамики, т. е. находятся в рамках ауторегуляции. При анестезии севофлураном мозговой кровоток выходит из рамок ауторегуляции. ЛСК на стороне вмешательства, а также показатели ЦОМ вплотную зависят от показателей системной гемодинамики, вследствие чего имеется опасность серьезного реперфузионного повреждения мозга при неконтролируемой артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаян Е., Зельман В.Л., Полушин Ю.С. и др. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 4: 4—14.
2. Erickson K.M., Cole D.J. Review of developments in anesthesia for carotid endarterectomy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2005; 18 (5): 466—70.
3. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б., Арустамян С.Р., Шмигельский А.В. Хирургическое лечение стенозирующих поражений магистральных артерий головного мозга. В кн.: *Материалы X Научно-практической конференции нейрохирургов. 22 апреля 2011 г. Санкт-Петербург. СПб.*; 2011.
4. Скворцова В.И., Лемнев В.Л., Ахметов В.В. и др. Эффективность хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2005; Прил. "Инсульт"; 13: 3—7.
5. Zhang F.X., Liu W.H., Zhanget C.M. et al. Application of cerebral protection to carotid endarterectomy at perioperation, intraoperation, and postoperation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2007; 29 (1): 37—9.
6. Симагин В.Ю. Анестезия севофлураном при реконструктивных операциях на сонных артериях: Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2011.
7. Орлов Л.Ю. Церебральная оксиметрия в оценке цереброваскулярного резерва у больных с поражением брахиоцефальных артерий: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
8. Железкова А.А., Скоробогатов Ю.Ю., Филатова О.В. Возрастные особенности линейной и объемной скорости кровотока во

внутренних сонных артериях. *Известия Алтайского государственного университета*. 2010; 3 (2): 67.

9. Komoribayashi N., Ogasawara K., Kobayashi M. et al. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (7): 878—84.

REFERENCES

1. Babayan E., Zel'man V.L., Polyshin Yu.S. et al. Protecting the brain from ischemia: state of the problem. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005; 4: 4—14 (in Russian).
2. Erickson K.M., Cole D.J. Review of developments in anesthesia for carotid endarterectomy. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2005; 18 (5): 466—70.
3. Usachev D.Yu., Lukshin V.A., Yakovlev S.B., Arustamyan S.R., Shmigel'skiy A.V. Surgical treatment of stenotic lesions of major cerebral arteries. In: *Materials X Scientific and Practical Conference of Neurosurgeons. [Materialy X nauchno-prakticheskoy konferentsii neyrokhirurgov]* April 22, 2011 St. Petersburg. St. Petersburg; 2011. (in Russian)
4. Skvortsova V.I., Lemenev V.L., Akhmetov V.V. et al. The efficiency of surgical and conservative methods of secondary prevention carotid ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2005; Pril. "Insul't"; 13: 3—7 (in Russian).
5. Zhang F.X., Liu W.H., Zhanget C.M. et al. Application of cerebral protection to carotid endarterectomy at perioperation, intraoperation, and postoperation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2007; 29 (1): 37—9.
6. Simagin V.Yu. Sevoflurane Anesthesia in Reconstructive Operations on the Carotid Arteries: Diss. Barnaul; 2011 (in Russian).
7. Orlov L.Yu. Cerebral Oximetry in the Assessment of Cerebrovascular Reserve in Patients with Lesions of the Brachiocephalic Arteries: Diss. Moscow; 2004 (in Russian).
8. Zhelezkova A.A., Skorobogatov Yu.Yu., Filatova O.V. Age features of linear and volumetric blood flow velocity in the internal carotid arteries. *Izvestiya Altayskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010; 3—2 (67): 29—34.
9. Komoribayashi N., Ogasawara K., Kobayashi M. et al. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (7): 878—84.

Received. Поступила 18.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.212.7:546.295].03:617.51-001.4-089-07:616.831-008.918

Рылова А.В., Гаврилов А.Г., Лубнин А.Ю., Потапов А.А.

ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ ПЕРФУЗИОННОЕ ДАВЛЕНИЕ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ

ФГБУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Несмотря на трудности, связанные с проведением ксеноновой анестезии, ксенон сохраняет свою привлекательность для нейрохирургии. Однако количество работ, посвященных церебральным эффектам ксенона, по-прежнему невелико. Имеющиеся данные литературы не позволяют сформировать четкое представление о влиянии ксенона на внутричерепное и церебральное перфузионное давление. В исследовании мы мониторировали внутричерепное, артериальное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов с различным исходным внутричерепным давлением (в том числе с внутричерепной гипертензией) при ингаляции ксенона в разных концентрациях. Полученные результаты, с одной стороны, формируют настороженность в отношении ингаляции ксенона в высоких концентрациях при наличии внутричерепной гипертензии, а с другой — указывают на новые возможности применения ксенона, например для седации нейрохирургических пациентов.

Ключевые слова: ксеноновая анестезия; внутричерепное давление; церебральное перфузионное давление.

INTRACRANIAL AND CEREBRAL PERFUSION PRESSURE IN NEUROSURGICAL PATIENTS DURING ANAESTHESIA WITH XENON

Rylova A.V., Gavrilov A.G., Lubnin A.Yu., Potapov A.A.

Burdenko Scientific Research Institute of Neurosurgery

Despite difficulties in providing xenon anaesthesia, xenon still seems to be attractive for neurosurgical procedures. But data upon its effect on intracranial (ICP) and cerebral perfusion pressure (CPP) remains controversial. We monitored ICP and CPP in patients with or without intracranial hypertension during xenon inhalation in different concentrations.

Our results suggest that caution should be used while inhaling xenon in high anaesthetic concentration in patients with known intracranial hypertension. We also address new possibilities of xenon use, e.g. for sedation in neurosurgery. The study was supported by Russian Fund for Fundamental Research, grant number 13-04-01640.

Key words: *xenon anesthesia, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure.*

Введение. Надежды на широкое внедрение ксеноновой анестезии в клиническую практику не оправдались. Тому много причин, среди наиболее очевидных сохраняющиеся трудности с техническим обеспечением, высокая стоимость анестетика в отсутствие хоть каких-либо клинически релевантных подтверждений фармакоэкономической целесообразности его применения, по-прежнему малое число клинических исследований, стойкое предубеждение против препарата, фармакокинетические и фармакодинамические свойства которого до сих пор плохо понятны. Тем не менее те исследования, которые были выполнены в последние годы, выгодно подчеркивают хорошо известные преимущества ксенона. Так, в новаторской работе М. Neukirchen и соавт. [19] раскрыт механизм гемодинамической стабильности. Особенно приятно, что в работах отечественных специалистов под руководством проф. В.М. Мизикова показано, что в сравнении с современными галогенсодержащими анестетиками ксенон обеспечивает наиболее быстрое пробуждение и уменьшает повреждение головного мозга в неблагоприятных условиях [3—5]. В послеоперационном периоде ксенон обеспечивает быстрее восстановление когнитивных функций [11]. В работах А.С. Куликова с коллегами были продемонстрированы преимущества ксенона для проведения краниотомии в сознании [1, 2, 17]. Сочетание гемодинамических и нейропротективных эффектов и оптимальных условий для фаст-трека и неврологического контроля сохраняет привлекательность ксенона для нейрохирургии. Однако число исследований, посвященных церебральным эффектам ксенона, до сих пор невелико. Вместе с тем отсутствие однозначного ответа о влиянии ксенона на внутричерепное (ВЧД) и церебральное перфузионное давление (ЦПД) формирует настороженность в отношении его применения в нейрохирургии и не позволяет определить, какое место он может занять в лечении нейрохирургических больных.

При операциях, выполненных у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, при кратковременной ингаляции ксенона в низких концентрациях получены диаметрально противоположные результаты: от клинически значимого повышения ВЧД, в том числе до критических значений [20], до отсутствия повышения [12, 18]. При индукции внутричерепной гипертензии (ВЧГ) у свиней ингаляция ксенона в высоких концентрациях не вызывала повышения ВЧД [22]. В нашей предыдущей работе [6] у нейрохирургических пациентов без ВЧГ зафиксировано незначительное (на несколько мм рт. ст.) повышение ВЧД во время анестезии ксеноном по сравнению с пропфолом. Однако мы также наблюдали и описали случай резкого повышения ВЧД во время анестезии ксеноном у пациента с исходной ВЧГ [7]. Эта работа продолжает серию работ по изучению влияния ксенона на ВЧД и ЦПД. Предлагаемое вашему вниманию исследование имеет ряд особенностей, на которые хотелось бы обратить внимание читателей. Так, впервые ВЧД будет измерено во время оперативного вмешательства у пациентов с ВЧГ; впервые будет оценено влияние всего спектра концентраций ксенона — от низких седативных до высоких анестети-

ческих; впервые результаты будут получены наиболее достоверным и точным методом — путем интраоперационной установки датчика ВЧД.

Цель работы — исследование позволит расширить знания о физиологических и патофизиологических церебральных эффектах ксенона, продемонстрировав состояние церебральной перфузии у пациентов с разным исходным ВЧД во время ингаляции ксенона в различных концентрациях.

Задача исследования — определить целесообразность и безопасность ингаляции ксенона для седации и/или анестезии у нейрохирургических больных с различным исходным уровнем ВЧД.

Материал и методы. Проект исследования одобрен этическим комитетом Института нейрохирургии (протокол № 7/12 от 04.10.12); исследование проведено на базе 9-го нейрохирургического отделения, в него включено 20 плановых пациентов с опухолями головного мозга различного генеза (менингеального или глиального ряда) супратенториальной локализации. Наличие ВЧГ (клинические и/или офтальмологические, и/или рентгенологические признаки) не рассматривалось как противопоказание, поскольку исследование подразумевало постоянный контроль (мониторинг) ВЧД, что позволяло не допускать критических ситуаций. Таким образом, впервые в подобного рода исследования включены пациенты с ВЧГ. Критериями исключения стали необходимость экстренной операции, внутрижелудочковый рост опухоли и нарушение ликвороциркуляции (выраженные латеральные дислокации); наличие геморрагических осложнений и/или нарушения свертывания как противопоказания для установки датчика ВЧД, а также наличие дыхательной недостаточности, требующей специальных режимов ИВЛ и FiO₂ более 30%.

Всем пациентам была проведена анестезия ксеноном (лекарственное средство "КсеМед", ООО Акела-Н, Россия) по закрытому контуру (наркозно-дыхательный аппарат Taema Felixdual, Air Liquide Medical Systems, Франция) в соответствии с комплексной медицинской технологией "Использование дыхательной кислородно-ксеноновой смеси в комплексной профилактике, лечении и реабилитации" (регистрационное удостоверение № ФС 2007/200). Методика подразумевает последовательное использование 2 анестетиков: внутривенного на этапе денитрогенизации и ингаляционного (ксенон) на основном этапе. В качестве внутривенного анестетика выбран пропфол (пропфол; FreseniusKabi BV Braun, оба Германия) как препарат не повышающий ВЧД и являющийся "золотым стандартом" анестетика в нейрохирургии. Это позволило оценить влияние ксенона в сравнении с базовым нейрохирургическим анестетиком, причем у одних и тех же пациентов. В качестве основных параметров мы выбрали АД, ВЧД и ЦПД. Кроме того, проводили мониторинг ЧСС, концентрации углекислого газа (EtCO₂), глубины анестезии (BIS). Значения АД (сист., диаст., ср.) регистрировали непрерывно с момента поступления пациента в операционную и установки артериального катетера в левую лучевую артерию. Значения ВЧД регистрировали при помощи субдурально установленного датчика ВЧД (система мониторинга ВЧД, набор базовый с микросенсором и монитор Codman ICP Express; Codman UK). Значения ЦПД получали расчетным путем как разницу между АД_{ср} и ВЧД. EtCO₂ регистрировали на мониторе наркозно-дыхательного аппарата с момента индукции анестезии; остальные параметры (BIS и ЧСС) мониторировали при помощи измерительных блоков монитора Intellivue MP60 (Philips, Нидерланды) с момента поступления пациента в операционную.

Протокол исследования

Исследование начиналось после установки датчика ВЧД субдурально в первое наложенное трефинационное отверстие. До этого момента оперативное вмешательство проходило стандартным образом в условиях анестезии пропфолом (индукция

Информация для контакта:

Лубнин Андрей Юрьевич;

Correspondence to:

Lubnin Andrej Yur'evich e-mail: lubnin@nsi.ru

Значения АД, ВЧД, ЦПД, ЧСС, BIS, EtCO₂ на этапах исследования (выражено как среднее ± стандартное отклонение)

Этап	АД _{снст}	АД _{листв}	АД _{ср}	ВЧД	ЦПД	ЧСС в 1 мин	BIS, %	EtCO ₂ , мм рт. ст.
	мм рт. ст.							
1-й	108,8 ± 17,7	61,9 ± 14,3	75,8 ± 14,4	13,9 ± 5,4	61,9 ± 13,8	65,8 ± 15,0	33,3 ± 11,3	33,8 ± 2,2
2-й	114,3 ± 19,1*	61,6 ± 12,9	78,0 ± 14,6	16,1 ± 6,8*	62,5 ± 15,5	60,4 ± 14,7*	39,0 ± 5,9*	34,8 ± 2,5*
3-й	111,6 ± 19,9	59,6 ± 15,6	76,5 ± 15,2	19,3 ± 7,2*, **	57,8 ± 15,0*	56,3 ± 11,4*, **	40,8 ± 7,0**	34,8 ± 1,4**

Примечание. * — по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$), ** — по сравнению с 1-м этапом ($p < 0,05$).

домрикумом 2,5—5 мг, пропофолом 1—2,5 мг/кг и фентанилом 0,3—0,6 мкг/кг и миорелаксация эсмероном 0,6—0,9 мг/кг; ингаляция кислородно-воздушной смеси с FiO₂ 30%; дозирование пропофола для достижения BIS 40—60%) и ИВЛ с управлением по объему для достижения умеренной гипервентиляции с EtCO₂ 32—34 мм рт.ст. На болезненных этапах вмешательства (фиксация рамы Мейфида, кожный разрез, наложение трефинационного отверстия) пациенты получали болюсно 0,1—0,2 мг фентанила. В случае, если, несмотря на адекватную глубину анестезии и превентивное введение фентанила у пациента возникла гипертензивная реакция, предусматривалось дополнительное болюсное введение 25—50 мг урапидила (эбрантил, Никомед, Германия). Подготовительный этап завершался наложением первого трефинационного отверстия, калибровкой и установкой через него датчика ВЧД субдурально. Затем начинали основной этап исследования, на время которого хирургическая деятельность прекращалась. Таким образом, все измерения проводили в отсутствие хирургического воздействия. Сразу после установки датчика, в условиях анестезии пропофолом и ингаляции кислородно-воздушной смеси проводили базовые (референсные) измерения параметров (1-й этап — анестезия пропофолом). Затем проводили 8-минутную денитрогенизацию 100% кислородом с потоком 10 л/мин, после чего нарочно-дыхательный аппарат переводили в режим работы по закрытому контуру и начинали ингаляцию ксенона до достижения концентрации 30%. В это время для поддержания целевых значений BIS 40—60% продолжали инфузию пропофола по требованию. Второй раз данные регистрировали через 5 мин после достижения 30% ксенона в контуре (2-й этап — 30% ксенона). Затем целевую концентрацию ксенона увеличивали до 65%, и третье последнее измерение проводили через 5 мин после достижения 65% (3-й этап — 65% ксенона). Здесь 5 мин произвольно выбранный интервал времени, достаточный для выравнивания концентрации в контуре.

В случае, если реакцией на ингаляцию ксенона будет повышение ВЧД до критических значений, соответствующих порогу безопасности (25 мм рт. ст.), протоколом предусмотрено прекращение ингаляции ксенона, его экстренная элиминация и немедленный переход на анестезию пропофолом.

Статистический анализ выполнен с использованием теста Колмогорова—Смирнова, *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. Основные результаты исследования представлены в таблице. Обследованы 20 пациентов: 11 мужчин (55%) и 9 женщин (45%) в возрасте от 39 до 68 лет; средний возраст составил 55,4 ± 9 лет; средняя масса тела — 78,2 ± 14,1 кг. 4 (20%) пациента были отнесены к ASA I; 7 (35%) пациентов — к ASAII; 9 (45%) пациентов — к ASAIII. В структуре сопутствующей патологии гипертензивная болезнь выявлена у 11 (55%) пациентов, причем у 6 (25%) заболевание было плохо медикаментозно контролируемо. Именно этим 6 пациентам понадобилось введение эбрантила на подготовительном этапе. Одна пациентка была госпитализирована на фоне декомпенсации сахарного диабета 2-го типа. У данной пациентки глиобластома сопровождалась выраженным перифокальным отеком; было принято решение о проведении срочной операции с периперационной коррекцией гликемии инфузией инсулина. Еще у 1 пациентки во время госпитализации в предоперационном периоде развился острый токсический (лекарственный?) гепатит. Глиобластома сопровождалась выраженным перифокаль-

ным отеком, поэтому оперативное вмешательство было проведено в фазе разрешения острого гепатита. Еще один пациент был госпитализирован в периоде обострения ХОБЛ; в стационаре получал терапию ХОБЛ и был прооперирован на фоне клинического улучшения. У данного пациента при ингаляции 20% ксенона развился кашель; глубина анестезии при этом сохранялась в хирургических пределах. Подобные реакции на ингаляцию ксенона мы встречали ранее у пациентов с заболеваниями дыхательных путей и расценивали как проявление раздражающего действия ксенона на измененные дыхательные пути. В данном случае мы продолжили насыщение ксеноном, не предпринимали какие-либо действия, и через 1 мин кашель купировался самостоятельно. Решено было не исключать данного пациента из исследования. У 3 (6%) пациентов имелось ожирение (у 2 II степени, у 1 пациента III степени). У 1 пациента имелась эритремия. Остальные перенесенные в анамнезе заболевания и оперативные вмешательства мы не учитывали, поскольку они не требовали периперационной коррекции и не влияли на тактику анестезии.

По гистологическому типу и расположению опухоли подразделялись на менингиомы и глиомы. В 7 (35%) случаях диагностированы менингиомы, среди них 4 полушарных и 3 на основании; в 13 (65%) случаях — глиомы, из них 2 астроцитомы grade II и 11 глиобластом.

У 7 (35%) пациентов на МРТ определялся выраженный перифокальный отек с дислокацией. У 5 (25%) пациентов имелись признаки ВЧГ на глазном дне. Однако рентгенологические и офтальмологические признаки ВЧГ никак не коррелировали с величиной ВЧД, полученной на начальном этапе исследования.

Общее время исследования составило 34 ± 3 мин и состояло: 1-е измерения денитрогенизации, достижение 30% ксенона, 2-е измерение — установления равновесной концентрации 30%; 3-е измерение — достижение 65% ксенона, установления равновесной концентрации 65%.

На 1-м этапе у 7 (35%) больных зафиксирована ВЧГ, из них у 5 пациентов на 3-м этапе она достигнет критических значений.

На 2-м этапе половина пациентов по-прежнему получали инфузию пропофола в минимальной седативной концентрации. Таким образом, мы оценивали на 2-м этапе фактически сочетание низкой концентрации ксенона с низкой (седативной или следовой) концентрацией пропофола. Важно отметить, что, несмотря на неуклонное повышение ВЧД от этапа к этапу, значения ЦПД оказались максимальными именно на 2-м этапе, на фоне сочетания низких доз препаратов.

На 3-м этапе при концентрации ксенона от 55 до 65% у 6 пациентов (30%), из них 5 с исходной ВЧГ, произошел резкий скачок ВЧД до критического значения 25 мм рт. ст. В соответствии с протоколом ингаляция ксенона была остановлена, и осуществлен перевод на внутривенную анестезию для продолжения оперативного вмешательства. С учетом того, что скачкообразный подъем ВЧД отмечался непосредственно при приближении к целевой концентрации 65%, мы приняли решение не исключать данных

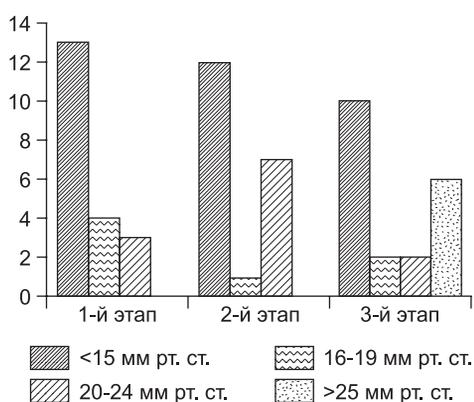


Рис. 1. Распределение значений ВЧД на этапах исследования.

пациентов из исследования, а записать 25 мм рт. ст. как значения ВЧД на 3-м этапе. Ни в одном из случаев такой подъем не привел к осложнениям оперативного вмешательства и не отразился на исходе, поскольку при соблюдении протокола длительность критического эпизода не превышала 3 мин (рис. 1).

Вторичным результатом исследования можно считать тенденцию к брадикардии, прогрессирующую по мере нарастания концентрации ксенона. Хотя брадикардия считается гемодинамическим эффектом ксенона, в нашем исследовании у 5 (25%) пациентов на 3-м этапе она потребовала введения атропина. Из них у 3 пациентов на всех этапах зафиксированы нормальные значения ВЧД; у 2 пациентов исходная ВЧГ, прогрессирующая по мере роста концентрации ксенона, достигла на 3-м этапе субкритических значений. Именно у этих пациентов отмечены наименьшие значения ЧСС на 3-м этапе (41 и 40 в 1 мин соответственно). Брадикардия сама по себе является одним из признаков угрожающего повышения ВЧД. Малое число наблюдений не позволяет нам связывать развитие выраженной брадикардии у пациентов с ВЧГ с воздействием высоких концентраций ксенона. Однако нельзя исключить, что такая брадикардия могла развиваться в результате сочетанного воздействия ВЧГ и высоких концентраций ксенона.

Значения EtCO_2 практически не менялись и сохранялись в целевом диапазоне. Аналогично значения BIS не претерпели существенных изменений и сохранялись в нижней части целевого диапазона. Таким образом, ни EtCO_2 , ни BIS не могли оказать влияние на результаты исследования.

Корреляционный анализ показал отсутствие связи между изменениями параметров. Так, для АД и ВЧД коэффициент корреляции на этапах исследования не превысил 0,3; для ВЧД и ЧСС не превысил -0,2. По понятным причинам сильная корреляционная связь ($r > 0,7$) определена только между АД и ЦПД.

Нам представляется целесообразным начать обсуждение некоторых моментов протокола исследования. В статье, посвященной исследованию мозгового кровотока [8], мы писали уже о неоднозначности трактовки методов, использованных ранее для оценки церебральных эффектов ксенона. Измерение прямым методом с установкой датчика ВЧД многократно повысило достоверность, точность и клиническую значимость полученных результатов, а также позволило избежать проблем, связанных с их трактовкой. Использование датчика ВЧД является абсолютной новизной; никогда ранее для оценки динамики ВЧД во время ингаляции ксенона пациентам не устанавливали датчик непосредственно во время оперативного вмешательства. Установка датчика субдурально позволила избежать дополнительной травматизации оперированного мозга, а строгое соблюдение стерильных условий позволило избежать инфекционных осложнений (не за-

фиксировано ни одного случая); по окончании исследования датчики использовались для контроля состояния наиболее тяжелых прооперированных пациентов в отделении реанимации. На время исследования хирургическая активность прекращалась, дабы не создавать помех в измерении и исключить возможность снизить ВЧД хирургическим путем.

Во-вторых, заслуживает внимания сравнительный дизайн исследования и выбор пропофола в качестве референсного препарата. Сравнение с другим, хорошо изученным анестетиком с предсказуемой фармакодинамикой и фармакокинетикой, показалось нам удачным подходом в определении места ксенона в ряду используемых в нейрохирургии препаратов. Закрытый контур подразумевает последовательное использование внутривенного анестетика и ксенона, и наше исследование не нарушает течение анестезии. Пропофол является "золотым стандартом" анестетика в нейрохирургии и оказывает минимальное влияние на исследуемые параметры — АД, ВЧД, ЧСС, поэтому в сравнении с ним собственные церебральные эффекты ксенона проявились достаточно четко. Инфузия пропофола перед 2-м этапом имела вспомогательное значение и служила для достижения целевой глубины анестезии.

Использование в качестве гипотензивного средства эбрантила имело под собой несколько оснований. Во-первых, мы предполагали, что у пациентов с плохо контролируемой артериальной гипертензией на начальных, болезненных этапах вмешательства разовьется гипертензивная реакция. Препарат для купирования такой реакции должен обладать быстрым, предсказуемым, "мягким" действием, не вызывать резкого снижения АД, не изменять ЧСС, а также, что особенно важно в нашем случае, не оказывать влияние на ВЧД. Другим принципиальным требованием было отсутствие потенцирования седативного действия, поскольку резкое снижение глубины анестезии, наблюдаемое при введении целого ряда гипотензивных препаратов (например, дроперидола, клонидина), приводит к снижению церебрального метаболизма и опосредованно к снижению ВЧД. Этим была обусловлена необходимость проведения исследования на одном уровне глубины анестезии и строгий контроль BIS на всем протяжении исследования. Эбрантил в полной мере соответствовал требованиям, предъявляемым к гипотензивному средству в нашей работе [9, 21, 24, 26]. Конечно, учитывая фармакокинетику, на 2-м и 3-м этапах исследования препарат, возможно, продолжал свое действие. Иными словами, нельзя исключать отрицательного влияния эбрантила на значения ЦПД на 2-м и 3-м этапе у тех пациентов, которые получили его в начале операции. Таким образом, значения ЦПД во время ингаляции ксенона могли бы быть выше, что более ожидаемо с учетом гемодинамических характеристик ксенона.

В качестве первой исследуемой концентрации была выбрана 30% концентрация ксенона как близкая к МАК-пробуждению, равной 33% [15]. Фактически по своему определению (отсутствие реакции у 50% пациентов на обращенную речь или прикосновение) МАК-пробуждение отражает концентрацию, достаточную для достижения седации. В работе A. Bedi и соавт. [10] средняя концентрация для достижения седации составила $28 \pm 9,0\%$; при этой концентрации в сравнении с пропофолом у послеоперационных пациентов в отделении реанимации были зафиксированы более высокие значения АД, более стабильная гемодинамика и более быстрое пробуждение по окончании седации [10]. Кроме того, аналогичная концентрация (28%) используется для диагностических целей — при проведении КТ с усилением для оценки мозгового кровотока. Наконец, появились данные о нейропротективном и анальгетическом эффекте концентрации 35% [27]. Таким образом, низкие субанестетические концентрации ксенона перспективны в применении в клинике. Исходя из нашего прошлого опыта [7], мы изначально

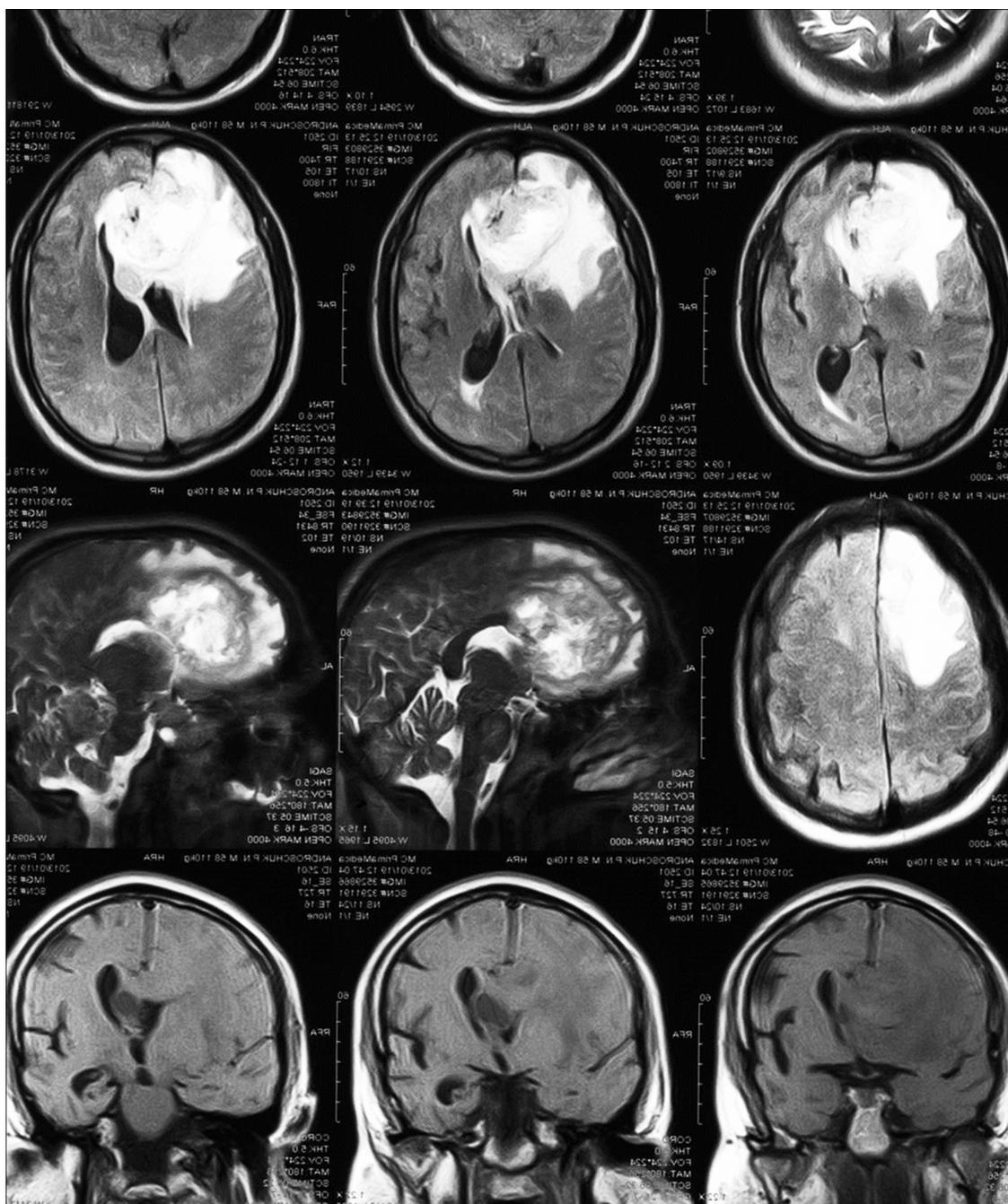


Рис. 3. Предоперационная МРТ пациента с исходной внутричерепной гипертензией, у которого ингаляция 60% ксенона вызвала резкий подъем ВЧД до критических значений.

предполагали, что у пациентов с ВЧГ во время ингаляции высоких концентраций ксенона может произойти резкий подъем ВЧД, поэтому поставили задачу: оценить, насколько безопасна для таких пациентов будет ингаляция ксенона в низких (седативных) дозах. Перед нами стоял вопрос: если для пациентов с ВЧГ применение ксенона в анестетических концентрациях будет сопряжено с риском усугубления ВЧГ, возможно ли для них применение ксенона в низких дозах как препарата для аналгоседации со стабильным гемодинамическим профилем и нейропротективным действием. Наше исследование показало, что именно в низких концентрациях в сочетании с низкодозной инфузией пропофола наблюдались наиболее высокие значения ЦПД на фоне невысоких значений ВЧД. Таким образом, можно говорить о перспективах применения ксенона для аналгоседации нейрохирургических больных (рис. 2, см. вклейку).

Вторая выбранная нами для изучения концентрация 65% соответствует 1 МАК ксенона. Это максимально возможная в клинических условиях концентрация (максимальная технически достижимая концентрация в закрытом контуре с учетом накопления третьего газа и необходимости сохранения FiO_2 не менее 30%), но это и оптимальная концентрация для моноанестезии ксеноном на тех этапах, на которых она клинически наиболее выгодна: доступа к опухолям, удаления опухоли и гемостаза. Это мало болезненные этапы, требующие по существу только глубокой седации, и здесь концентрация 1 МАК является достаточной. Однако именно на этих этапах происходит травматизация и ишемизация мозга; поддержание адекватного кровоснабжения мозга является одной из основных задач анестезии (рис. 3).

Дизайн исследования составлен таким образом, чтобы исключить основные факторы, влияющие на АД и ВЧД во

время анестезии и ИВЛ. Во-первых, был задан узкий диапазон значений EtCO₂. Во-вторых, строго поддерживалась заданная хирургическая глубина анестезии. Наконец, все пациенты получали одинаковую волемическую нагрузку, которая составила 400—600 и 800—1000 мл кристаллоидных растворов на момент начала и окончания исследования соответственно.

На фоне стабильных показателей EtCO₂ и BIS удалось продемонстрировать динамику ВЧД, АД и соответственно ЦПД у нейрохирургических пациентов во время анестезии пропофолом и ксеноном. Результаты подтверждают данные A. Plougmann и соавт. [20] о повышении ВЧД в ответ на ингаляцию ксенона, в разной степени выраженное в зависимости от исходного. Кроме того, наши результаты косвенно подтверждают данные об активации регионарного мозгового кровотока (МК) во время ингаляции ксенона в диапазоне 28—35% (седативная концентрация и концентрация ксенона при проведении КТ с усилением) [16]. Наиболее реалистичным объяснением нам представляется описанная T. Fukuda и соавт. [13] и C. Giller и соавт. [14] вазодилатация пиальных сосудов, наиболее выраженная в резистивных артериолах. C. Giller также писал о неоднозначности реакции пиальных сосудов и значительной индивидуальной вариабельности реагирования на ксенон: у 85% пациентов имело место повышение МК, но у 15% пациентов — резкое снижение! [14]. Мы также наблюдали у некоторых пациентов незначительное снижение или отсутствие повышения ВЧД во время ингаляции ксенона. Заметим, что в нашей предыдущей работе при оценке МК методом транскраниальной доплерографии у 20 пациентов без ВЧГ мы не заметили сколько-нибудь значимого увеличения МК при ингаляции ксенона [8]. Аналогично в исследовании D. Marjón и соавт. [18] ингаляция ксенона не вызывала увеличения ВЧД у коматозных пациентов с различным исходным уровнем МК. В чем причина такой индивидуальной вариабельности пациентов и результатов исследований; какую роль играет и играет ли исходная ВЧГ, возможно, покажут дальнейшие исследования.

Мы сознательно отказались от проведения гипокапнической пробы, поскольку эффект гипервентиляции во время ингаляции ксенона достаточно изучен и подтвержден [6, 8, 23, 25], и, как показал I. Darby и соавт. [12], превосходит собственно церебральный вазодилатирующий эффект ксенона: ингаляция ксенона на фоне исходной гипокапнии не приводит к повышению ВЧД у пациентов с тяжелой ЧМТ. В этом смысле гипервентиляция может служить надежным инструментом контроля ВЧД и повысить безопасность ингаляции ксенона у пациентов группы риска.

Важным результатом последовательного дизайна исследования можно считать дозозависимость в динамике ВЧД. Отсутствие таковой в динамике АД и соответственно ЦПД стало для нас разочарованием, хотя оговоримся, что мы должны учитывать применение эбрантила в 25% случаев. Возможно, без использования гипотензивных препаратов мы имели бы более высокие значения АД и ЦПД с нарастанием от этапа к этапу, но еще раз повторим, что исследование проводилось в реальных клинических условиях. Повышение ВЧД, не сопровождающееся повышением ЦПД, может стать лимитирующим фактором применения высоких доз ксенона. Особенно обращает на себя внимание, что наиболее высокие значения ВЧД во время ингаляции анестетических концентраций ксенона были зафиксированы у пациентов с исходной ВЧГ. Это означает, что в отсутствие возможностей контроля и коррекции ВЧД применение анестезии ксеноном для нейрохирургических вмешательств у пациентов с исходной ВЧГ по меньшей мере нецелесообразно. Фактором, повышающим безопасность ксенона, может

стать превентивная гипервентиляция. С другой стороны, для нейрохирургических вмешательств риск осложнений, связанных с подъемом ВЧД, сводится к минимуму после вскрытия твердой мозговой оболочки, поэтому именно на тех этапах, где анестезия ксеноном имеет ряд преимуществ — доступ и удаление опухоли, в том числе с интраоперационным пробуждением, применение ксенона в высоких дозах можно считать безопасным. В любом случае к применению высоких доз ксенона у пациентов с известной исходной ВЧГ следует относиться осторожно. Дальнейшие исследования покажут, насколько выбор ксенона в качестве базового анестетика у таких пациентов безопасен и оправдан. Все "за" и "против", включая возможность периперационного неврологического мониторинга, должны быть тщательно взвешены.

Градуированная ингаляция ксенона позволила, если не определить порог безопасности, то хотя бы убедиться в безопасности проведения аналгоседации 30% ксеноном. Более того, сочетание 30% ксенона с низкодозной инфузией или остаточной концентрацией пропофола выглядит оптимальным с точки зрения поддержания церебральной перфузии. Именно в этом случае мы зафиксировали наибольшие значения ЦПД на фоне безопасных значений ВЧД. С учетом фармакокинетических характеристик ксенона, обеспечивающих наиболее быстрое пробуждение и отсутствие кумуляции в сравнении с другими седативными препаратами, эти данные позволяют рассматривать ксенон как исключительно перспективный препарат для седации нейрохирургических пациентов (и не только нейрохирургических).

Мы надеемся, что полученные результаты позволят сопоставить преимущества ксенона как анестетика и седативного препарата (способность не снижать системное АД, нейропротективное действие и возможность быстрого пробуждения по окончании ингаляции) с возможными, но недостаточно изученными побочными эффектами (снижение ЦПД с повышением ВЧД). Это в свою очередь позволит определить место ксенона в лечении нейрохирургических больных и будет способствовать дальнейшему изучению физиологических и патофизиологических эффектов ксенона.

Заключение

В нашем исследовании зафиксировано четкое статистически значимое дозозависимое повышение ВЧД во время ингаляции ксенона сначала в низкой седативной концентрации 30%, затем в высокой анестетической концентрации 65% по сравнению с базовой нейрохирургической анестезией пропофолом. Статистически значения ВЧД во время анестезии ксеноном сохранялись в пределах клинически допустимых. Однако у пациентов с исходной ВЧГ подъем был более выражен, в ряде случаев — до жизнеугрожающих значений (выше 25 мм рт. ст.). Таким образом, у пациентов с ВЧГ выявлена возможность непредсказуемого резкого повышения ВЧД в ответ на ингаляцию ксенона в высоких дозах. Причины и факторы такой реакции требуют дополнительного изучения.

Несмотря на тенденцию к повышению ВЧД во время ингаляции ксенона, при сопоставлении с АД наибольшие значения ЦПД были достигнуты во время ингаляции ксенона в седативных дозах на фоне остаточного действия пропофола. Это свидетельствует о целесообразности комбинирования двух анестетиков в низких дозах для улучшения интраоперационной перфузии головного мозга и указывает на оптимальные концентрации ксенона с позиции безопасности и целесообразности его использования.

К вторичным результатам исследования можно отнести зафиксированную во время ингаляции ксенона в вы-

соких дозах клинически не значимую тенденцию к брадикардии, которая, однако, в ряде случаев на фоне подъема ВЧД достигала критических значений, требовавших медикаментозной коррекции.

Привлекательность ксенона для нейрохирургии сталкивается с ограничениями, связанными с риском повышения МК и ВЧД. Неоднородность и неоднозначность этих реакций указывает на необходимость дальнейших исследований, которые помогут выявить оптимальные концентрации и комбинации для проведения анестезии и аналгоседации ксеноном. Очевидно, что на сегодня место и роль ксенона в лечении нейрохирургических больных до конца не определены.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант номер 13-04-0164.

REFERENCES *ЛИТЕРАТУРА

1. Petrosjan L.G., Vjatkin A.A., Mizikov V.M., et al. [Dynamics of the levels of markers of cerebral damage during brain tumors removal under various methods of anesthesia.] // Vestnik Anestезiologii i Reanimatologii. 2013. V. 10. № 4. P. 3—9 (in Russian).
2. Petrosjan L.G., Vjatkin A.A., Mizikov V.M., et al. [Markers of neuronal damage during cerebral tumors criodestruction.] // Proceedings of V international conference "Problems of patient safety in anesthesiology" 6—8.10.2013. P. 7—9 (in Russian).
3. Kulikov A.S., Rylova A.V., Lubnin A.Yu., Kobjakov G.L. [Xenon: a new opportunities performing of awake craniotomy.] // Vestnik Intensivnoi terapii. 2012. № 2, p. 46—48 (in Russian).
4. Lubnin A.Yu., Kulikov A.S., Kobjakov G.L., Gavrilov A.G. [Awake craniotomy.] // Anestезiologija i Reanimatologija. 2012. № 4, p. 28—37 (in Russian).
5. Mizikov V.M., Vjatkin A.A., Petrosjan L.G., et al. [Combined anesthesia based on Xenon and evaluation of possibilities of they utilization as a neuroprotective methods during intracranial neurosurgery.] // Klinicheskaya i eksperimentalnaya hirurgiya. 2013. № 1. P. 58—69 (in Russian).
6. Rylova A.V., Lubnin A.Yu. [Dynamics of intracranial pressure during Xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertension.] // Anestезiologija i Reanimatologija. 2011. № 4, p. 13—17 (in Russian).
7. Rylova A.V., Lubnin A.Yu., Kutin M.A., Beljaev A.Yu. [Acute intracranial hypertension during Xe anesthesia in patient with giant tumors of skull base and obstructive hydrocephalus (case report)]. // Anestезiologija i Reanimatologija. 2010. № 2. P. 36—39 (in Russian).
8. Rylova A.V., Beljaev A.Yu., Lubnin A.Yu. [Xe effects on cerebral blood flow in neurosurgical patients without intracranial hypertension]. // Anestезiologija i Reanimatologija. 2013. № 4, p. 4—9 (in Russian).
9. Anger C., van Aken H., Feldhaus P. et al. Permeation of the blood-brain barrier by urapidil and its influence on intracranial pressure in man in the presence of compromised intracranial dynamics. J. Hypertens. Suppl. 1988; 6: 63—4.
10. Bedi A., Murray J.M., Dingley J., Stevenson M.A., Fee J.P. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. Crit. Care Med. 2003; 31: 2470—7.
11. Bronco A., Ingelmo P.M., Aprigliano M. et al. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia. Eur. J. Anaesthesiol. 2010; 27: 912—6.
12. Darby J.M., Yonas H., Pentheny S. et al. Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. Surg. Neurol. 1989; 32: 343—5.
13. Fukuda T., Nakayama H., Yanagi K. et al. The effects of 30% and 60% xenon inhalation on pial vessel diameter and intracranial pressure in rabbits. Anesth. Analg. 2001; 92: 1245—50.
14. Giller C.A., Purdy P., Lindstrom W.W. et al. Effects of inhaled stable xenon on cerebral blood flow velocity. Am. J. Neuroradiol. 1990; 11: 177—82.
15. Goto T., Nakata Y., Ishiguro Y. et al. Minimum alveolar concentration-awake of Xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. Anesthesiology. 2000; 93: 1188—93.
16. Horn P., Vajkoczy P., Thome C. et al. Xenon-induced flow activation in patients with cerebral insult who undergo xenon-enhanced CT blood flow studies. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22: 1543—49.

17. Kulikov A., Rylova A., Lubnin A. Awake craniotomy under xenon anesthesia: first experience. J. Neurosurg. Anesthesiol. 2012; 24: 165—6.
18. Marion D.W., Crosby K. The effect of stable xenon on ICP. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1991; 11: 347—50.
19. Neukirchen M., Hipp J., Schaefer M.S. et al. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. Br. J. Anaesth. 2012; 109: 887—96.
20. Plougmann J., Astrup J., Pedersen J. et al. Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. J. Neurosurg. 1994; 81: P. 822—8.
21. Puchstein C., Van Aken H., Anger C. et al. Influence of urapidil on intracranial pressure and intracranial compliance in dogs. Br. J. Anaesth. 1983; 55: 443—8.
22. Schmidt M., Marx T., Armbruster S. et al. Effect of Xenon on elevated intracranial pressure as compared with nitrous oxide and total intravenous anesthesia in pigs. Acta Anaesthesiol. Scand. 2005; 49: 494—501.
23. Schmidt M., Armbruster S., Schirmer U. et al. Pathologic intracranial pressure is not increased further during 75% xenon inhalation and is partially reversible by hyperventilation. Anesthesiology. 2001; 95: 1235—39.
24. Van Aken H., Puchstein C., Anger C. et al. The influence of urapidil, a new antihypertensive agent, on cerebral perfusion pressure in dogs with and without intracranial hypertension. Intensive Care Med. 1983; 9 (3): 123—6.
25. Wolfson S.K. Jr., Yonas H., Gur D. et al. Autoregulation remains intact during stable xenon inhalation in baboons. Adv. Exp. Med. Biol. 1990; 277: 865—72.
26. W.@.@usten R., Hemelrijck J., Mattheussen M. et al. Effect of nifedipine and urapidil on autoregulation of cerebral circulation in the presence of an intracranial space occupying lesion. An.@.@asth. Intensivther. Notfallmed. 1990; 25: 140—5.
27. Yang T., Zhuang L., Rei Fidalgo A.M. et al. Xenon and sevoflurane provide analgesia during labor and fetal brain protection in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. PLoS One. 2012; 7 (5).

* * *

1. Петросян Л.Г., Вяткин А.А., Мизиков В.М., Самохина Л.О., Винницкий Л.И. Динамика уровней маркеров церебрального повреждения при удалении объемных образований головного мозга в зависимости от методик анестезии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013; 10 (4): 3—9.
2. Петросян Л.Г., Вяткин А.А., Мизиков В.М., Самохина Л.О., Винницкий Л.И. Маркеры нейронального повреждения при операциях криодеструкции объемных образований головного мозга. В кн.: Материалы V Международной конференции "Проблема безопасности в анестезиологии" 6—8 октября 2013 г.: 7—9.
3. Куликов А.С., Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Кобяков Г.Л. Ксенон: новые возможности проведения крианиотомии в сознании. Вестник интенсивной терапии. 2012; 2: 46—8.
4. Лубнин А.С., Куликов А.С., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г. Крианиотомия в сознании. Анестезиология и реаниматология. 2012; 4: 28—37.
5. Мизиков В.М., Вяткин А.А., Петросян Л.Г., Винницкий Л.И., Самохина Л.О. Комбинированная анестезия на основе ксенона и оценка возможности ее применения как метода нейропротективного воздействия при внутричерепных операциях. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2013; 1; 58—69.
6. Рылова А.В., Лубнин А.Ю. Динамика внутричерепного давления во время ксеноновой анестезии у нейрохирургических больных без внутричерепной гипертензии. Анестезиология и реаниматология. 2011; 4: 13—17.
7. Рылова А.В., Лубнин А.Ю., Кутин М.А., Беляев А.Ю. Острая внутричерепная гипертензия в ходе ксеноновой анестезии у больного с гигантской опухолью основания мозга и обструкцией ликворных путей (клиническое наблюдение). Анестезиология и реаниматология. 2010; 2: 36—39.
8. Рылова А.В., Беляев А.Ю., Лубнин А.Ю. Влияние ксенона на мозговой кровоток у нейрохирургических пациентов без внутричерепной гипертензии. Анестезиология и реаниматология. 2013; 4: 4—9.

Received. Поступила 20.05.14



К ст. Рыловой А.В. и соавт.

Рис. 2. Датчик ВЧД установлен в первое трепанационное отверстие.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки пациентки Л. перед переходом на раздельную вентиляцию легких (пояснения в тексте).

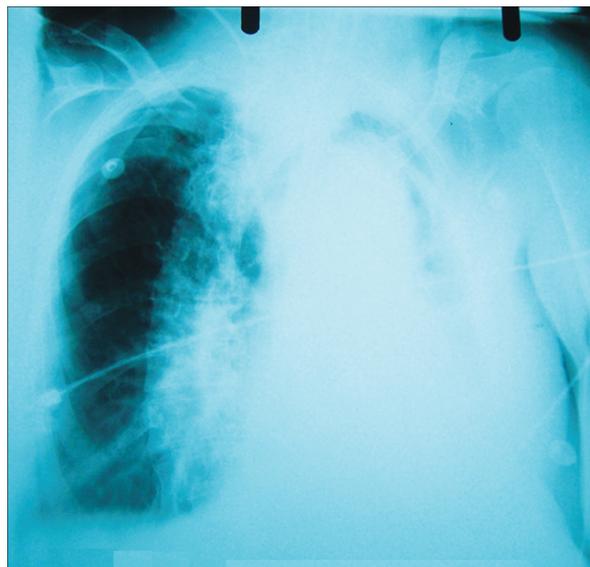


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки той же пациентки спустя 4 ч после перехода на раздельную вентиляцию легких (пояснения в тексте).



Рис. 2. Раздельная вентиляция легких: к правому просвету двухпросветной трубки Gebauer подключен аппарат Puritan-Bennet 740 (на снимке слева), к левому — RespiroNix Esprit (на снимке справа).