

## ИЗМЕРЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО И КОЖНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ $\text{CO}_2$ ВО ВРЕМЯ АНЕСТЕЗИИ

© 2017 г. А.Ю. Елизаров

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 26

E-mail: a.elizarov@mail.ioffe.ru

Поступила в редакцию 12.04.16 г.

После доработки 14.07.16 г.

Описано применение во время анестезии масс-спектрометра с капиллярным и мембранным интерфейсами для ввода в ионный источник анализатора газовой смеси из дыхательного контура аппарата ингаляционной анестезии и измерения концентрации выделенного через кожу  $\text{CO}_2$  в режиме реального времени. Получена корреляция стресс-реакции на хирургическую травму с динамикой изменения концентрации выделенного легочного и кожного  $\text{CO}_2$ . Выполнены синхронные измерения концентрации  $\text{CO}_2$  и BIS-индекса изменений частотного спектра электроэнцефалограммы во время внутривенной тотальной пропофол-фентаниловой анестезии. Показано, что величина BIS-индекса и концентрация выделенного легочного и кожного  $\text{CO}_2$  коррелирует с наиболее травматичными этапами операции.

*Ключевые слова:* стресс-реакция, анестезия, масс-спектрометр, мембранный интерфейс, севофлуран, пропофол.

Целью работы является демонстрация возможности контроля глубины анестезии посредством прецизионного мониторинга изменения концентрации, выделенного через легкие и через кожу  $\text{CO}_2$ . Выделение  $\text{CO}_2$  является индикатором метаболических процессов, таких как доставка кислорода к тканям и кардиореспираторная функция. Поэтому создание простого, неинвазивного метода измерения концентрации  $\text{CO}_2$  является важной задачей для практической анестезиологии. Тем не менее эта задача решена еще не в полной степени, что в значительной степени связано трудностями измерения концентрации  $\text{CO}_2$ , который был выделен за один респираторный цикл в дыхательном контуре аппарата ингаляционной анестезии (АИА) при наличии ингаляционного анестетика, и измерения концентрации выделенного через кожу углекислого газа. Мониторинг объема выдыхаемого углекислого газа за один дыхательный цикл – важный параметр для проведения оценки глубины анестезии в режиме реального времени. Так, увеличение выдыхания пациентом  $\text{CO}_2$  может быть результатом его повышенной продукции из-за недостаточной глубины анестезии, гипертермии, гиповентиляции, ухудшения перфузии или увеличения мертвого пространства из-за снижения сердечного выброса, легочной

эмболии (закупорка тромбом артериального русла), а также возрастанием скорости метаболизма в результате реакции пациента на стрессовое воздействие (боль, страх, хирургическая травма и тому подобное) [1].

Масс-спектрометр для мониторинга  $\text{CO}_2$  был впервые применен в 1984 г. [2], в работе была продемонстрирована возможность мониторинга в режиме реального времени по осколочным массовым пикам компонентов газовой смеси в дыхательном контуре. Ранее во время сбалансированной ингаляционной анестезии помимо ингаляционного анестетика голотана использовали закись азота. В этом случае происходило наложение массовых пиков голотана, закиси азота и углекислого газа, что существенно усложняло процедуру мониторинга  $\text{CO}_2$  и приводило к существенному снижению точности измерения. В настоящее время при проведении сбалансированной ингаляционной анестезии отказались от использования закиси азота и на смену ингаляционному анестетику голотану пришел севофлуран, что исключило возможность наложения мониторируемых материнского пика  $\text{CO}_2$  с пиками  $\text{N}_2\text{O}$  и ингаляционного анестетика. В связи с этим масс-спектрометры получили широкое распространение для мониторинга газов в дыхательном контуре в последние годы, так как масс-спектрометрические методы позволяют осуществлять мониторинг кислорода и углекислого газа (массовый

Сокращения: АИА – аппарат ингаляционной анестезии, BIS-индекс – биспектральный индекс.

пик 44  $m/z$ ) с временным разрешением 10 мкс и ингаляционного анестетика в режиме реального времени [2–4].

Традиционные масс-спектрометрические методы ввода газофазного образца в анализатор для измерения концентрации органических молекул, использующие капилляр или игольчатый накататель (см. например работу [5]), не реализуемы для химических соединений, выделяемых через кожу, так как приводят к образованию гематомы вследствие вакуумирования тканей. Метод, использующий ввод выделенных через кожу газов в масс-спектрометр при помощи мембранного интерфейса, свободен от указанного недостатка. Традиционно этот метод широко используется для экспресс-анализа концентрации органических соединений в растворах и обладает пределом обнаружения в несколько единиц ppb [6]. Первое описание мембранного интерфейса масс-спектрометра было представлено в 1961 г., когда в качестве мембраны использовали полидиметилсилоксан (силикон) [7]. При использовании мембранного интерфейса обогащение пробы осуществляется при помощи перапарации (поглощение, диффузия и испарение) через мембрану химических соединений из водного раствора или, в случае нерастворимого в воде соединения, из водной эмульсии. В 1963 г. этот метод впервые использовали для определения относительной концентрации O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> в воде [8]. В настоящей работе мембранный интерфейс использован для анализа концентрации CO<sub>2</sub> и пропофола, выделенного через кожу во время нейрохирургических операций в условиях общей комбинированной эндотрахеальной анестезии. К недостаткам мембранного интерфейса следует отнести зависимость скорости перапарации через мембрану от температуры и полярности молекул, а также невозможность анализировать молекулы массой более 300 Да.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

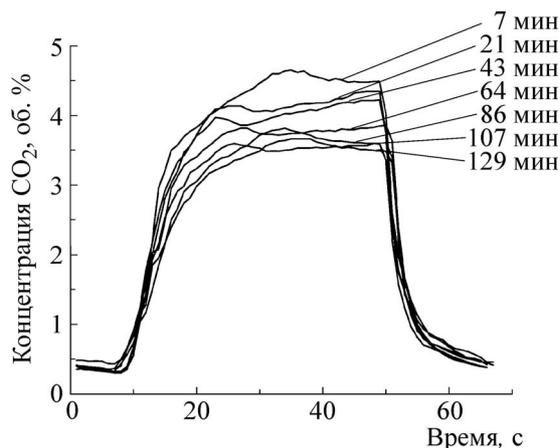
В работе использовали квадрупольный масс-спектрометр с прямым капиллярным вводом газовой смеси из дыхательного контура АИА. В исследованиях, выполненных во время 10 операций, забор газовой пробы осуществляли при помощи полимерного капилляра длиной 2,5 м и внутренним диаметром 100 мкм. Вакуум в масс-спектрометре поддерживался при помощи турбомолекулярного насоса производительностью 60 л/с. Перепад давлений между дыхательным контуром и масс-спектрометром составлял 10<sup>5</sup> Па и 10<sup>-4</sup> Па соответственно. Капилляр ввода газовой смеси в ионный ис-

точник масс-спектрометра подключался к эндотрахеальной трубке дыхательного контура АИА. Калибровку масс-спектрометра осуществляли при помощи газовой смеси следующего состава: CO<sub>2</sub> – 5%, O<sub>2</sub> – 30%, N<sub>2</sub> – 65% (АО «Научные приборы», Санкт-Петербург). Процедуру калибровки масс-спектрометра осуществляли посредством подключения дыхательного контура АИА к дыхательному мешку «искусственное легкое».

Мембранный интерфейс представляет собой вакуумную камеру объемом 2 см<sup>3</sup>. На стенке этой камеры расположен фланец с мембраной. Интерфейс соединен с вакуумной камерой масс-спектрометра фторопластовой трубкой длиной 80 см и внутренним диаметром 6 мм. В мембранном интерфейсе использовалась силиконовая мембрана толщиной 150 мкм (Specialty Silicone Products, США) площадью 100 мм<sup>2</sup>, которую фиксировали на фланце интерфейса при помощи титановой пористой пластины с диаметром пор 200 мкм и вакуумного уплотнения. С интерфейсом использовался квадрупольный масс-спектрометр PrismaPlus (Pfeiffer Vacuum, Германия). Вакуумную камеру масс-спектрометра и камеру интерфейса откачивали турбомолекулярным насосом производительностью 80 л/с. Вакуум в камере поддерживался на уровне 2·10<sup>-5</sup> мбар [9]. Исследования были выполнены на 15 пропофол-фентаниловых анестезиях.

Концентрацию ингаляционного анестетика в дыхательном контуре во время эндотрахеальной анестезии поддерживали при помощи АИА S/5 Avance, Datex-Ohmeda (GE Medical Systems, США).

В работе приведены результаты сравнения измерений объемной концентрации компонентов газовой смеси при помощи описанного выше масс-спектрометра в клинических условиях во время тотальной внутривенной фентанил-пропофоловой анестезии и сбалансированной ингаляционной анестезии севофлураном. Введение в анестезию осуществляли внутривенно инъекцией пропофола в дозе 2 мг·кг<sup>-1</sup> массы тела. Одновременно с пропофолом внутривенно вводили миорелаксант и фентанил в дозе 0,4 мкг·кг<sup>-1</sup> массы тела. Ингаляционную сбалансированную анестезию осуществляли при помощи ингаляционного анестетика севофлурана в дозе, соответствующей минимальной альвеолярной концентрации. В течение всей анестезии с интервалом 20 мин внутривенно вводили фентанил в дозе 0,1 мг. Поддержание фентанил-пропофоловой анестезии достигалось посредством постоянной инфузии пропофола, управляемой по целевой концентрации в плазме крови с помощью автоматического шприца



**Рис. 1.** Временные зависимости концентрации углекислого газа в дыхательном контуре АИА во время сбалансированной ингаляционной анестезии севофлураном.

«Diprifusor» (B|Braun, Германия). Режим изменения целевой концентрации во время анестезии контролировали по гемодинамическим показателям и показаниям BIS-монитора (монитора биспектрального индекса) (Covidien LLC Aspect Medical Systems, США). Режим адекватной анестезии соответствует 20–35 единицам BIS-монитора.

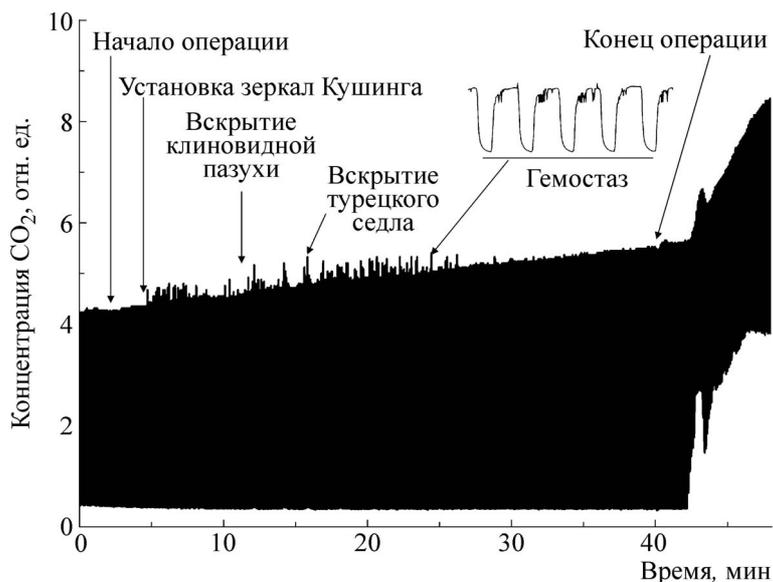
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 1 представлены результаты измерения интенсивности  $\text{CO}_2$  в дыхательном контуре АИА во время ингаляционной севофлу-

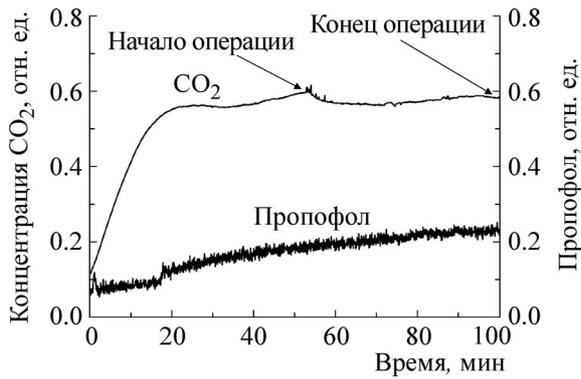
ран-фентаниловой анестезии. В течение анестезии происходило снижение концентрации выдыхаемого углекислого газа, что соответствует снижению метаболических процессов в режиме адекватной анестезии.

На рис. 2 представлена временная зависимость концентрации углекислого газа в дыхательном контуре АИА во время эндоскопической эндоназальной операции по трансфеноидальному удалению (аденомэктомии) аденомы гипофиза. На этой операции можно выделить следующие этапы (наиболее травматичные отмечены звездочкой): установка зеркал Кушинга\* (носорасширитель); резекция хрящевого и костного отделов перегородки носа\*; вскрытие передней стенки полости клиновидной пазухи\*; вскрытие твердой мозговой оболочки\*; удаление опухоли\*; герметизация полости турецкого седла (ликворстаз); остановка кровотечения (гемостаз). Во время травматичных этапов операции было зафиксировано изменение профиля временной зависимости концентрации углекислого газа в дыхательном контуре. Когда наступил не травматичный этап операции (гемостаз и ликворстаз), изменения профиля кривой капнограммы завершились (см. рис. 2).

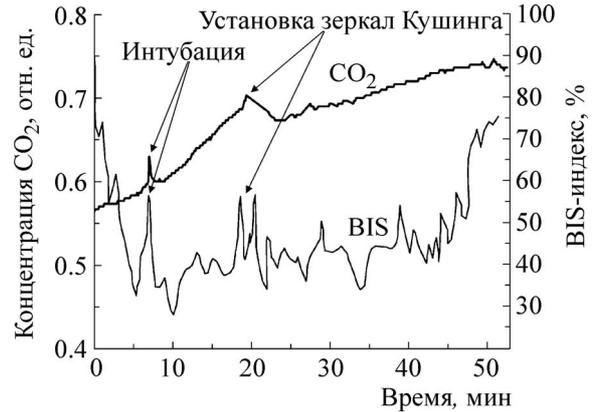
Можно предположить, что природа подобной реакции на хирургическую травму связана с изменениями интенсивности протекания метаболических процессов, что требует дополнительных исследований, которые были выполнены при исследовании выделения углекислого газа через кожу во время анестезии. На рис. 3 приведены результаты измерения концентрации



**Рис. 2.** Временная зависимость концентрации углекислого газа в дыхательном контуре АИА во время операции по аденомэктомии гипофиза.



**Рис. 3.** Временная зависимость концентрации углекислого газа и пропофола, выделенных через кожу во время операции по аденомэктомии гипофиза.



**Рис. 4.** Временная зависимость концентрации углекислого газа выделенного через кожу и временная зависимость величины BIS-индекса во время операции по аденомэктомии гипофиза. Стрелками указаны травматичные этапы операции: интубация трахеи и установка носорасширителя.

выделенных через кожу углекислого газа и пропофола во время фентанил-пропофоловой анестезии. Увеличение выделения CO<sub>2</sub> через кожу после начала анестезии обусловлено вазодилатацией (расслабление кровеносных сосудов под действием севофлурана) под действием пропофола. Начало операции по аденомэктомии гипофиза (55 мин от начала анестезии) привело к резкому изменению профиля кривой временной зависимости выделенного через кожу углекислого газа (см. рис. 3), которое сопряжено с установкой зеркал Кушинга, что является наиболее травматичным этапом операции. Были зарегистрированы импульсные увеличения выделения CO<sub>2</sub> (длительностью несколько секунд). Анестезия была не в полной мере адекватной, что привело к интраоперационному пробуждению, которое было купировано болюсным введением пропофола в объеме 150 мл на фоне режима целевой концентрации 3,5 мг/мл пропофола. На этом же графике приведена временная зависимость концентрации, выделенного через кожу пропофола, которая демонстрировала устойчивый рост его концентрации в течение всей анестезии. Регистрация пропофола осуществлялась по массовому пику  $m/z = 163$ . После завершения внутривенного введения пропофола уменьшение его концентрации не было зафиксировано ввиду того, что препарат хорошо растворяется в жирах, из которых он и диффундирует в кровоток.

В этом случае стресс-реакция на хирургическую травму приводила к изменению концентрации углекислого газа, выделенного через кожу, что было обусловлено процессами газового метаболизма.

На рис. 4 представлены снятые синхронно временные зависимости концентрации углекислого газа, выделенного через кожу, и BIS-ин-

декса. Были зафиксированы импульсные изменения концентрации CO<sub>2</sub>, выделенного через кожу, и изменения значения BIS-индекса в те же моменты времени, соответствующие травматичным этапам аденомэктомии гипофиза – интубации и установке зеркал Кушинга. Концентрация выделенного через кожу углекислого газа обусловлена метаболическими процессами, временная зависимость интенсивности которых, как это следует из рис. 4, может резко изменяться за интервал времени, измеряемый несколькими секундами.

Времена реакции на хирургическую травму для кожного и легочного CO<sub>2</sub> совпадают по своей длительности, что является доказательством связи этой реакции с процессами газового метаболизма.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматриваемый метод мониторинга углекислого газа, выделенного через легкие и кожу, имеет перспективы использования для оценки стресс-реакции на хирургическую травму. Возможности мембранного интерфейса масс-спектрометра для мониторинга CO<sub>2</sub> выделяемого через легкие и кожу, может обеспечить контроль адекватности проведения анестезии в режиме реального времени.

Автор благодарит сотрудников кафедры анестезиологии и реаниматологии и клиники нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за содействие в проведении исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 16-08-00537.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. М. Беркович, *Энергетический обмен в норме и патологии* (М., 1964).
2. P. C. W. Beatty, *Clin. Phys. Physiol. Meas.* **5** (2), 93 (1984).
3. C. Berchtold, M. Bosilkovska, Y. Daali, et al., *Mass Spectrometry Rev.* **33** (5), 394 (2013).
4. А. Ю. Елизаров, А. И. Левшанков, И. И. Фаизов и А. В. Щеголев, *Журн. техн. физики* **83** (10), 135 (2013).
5. А. А. Сысоев и М. С. Чупахин, *Введение в масс-спектрометрию* (Атомиздат, 1977), с. 304.
6. R. T. Short, D. P. Fries, S. K. Toler, et al., *Meas. Sci. Technol.* **10**, 1195 (1999).
7. A. S. Michaels and H. J. Bixler, *J. Polymer. Sci.* **60**, 413 (1961).
8. G. Hoch and B. Kok, *Arch. Biochem. Biophys.* **101**, 160 (1963).
9. А. Ю. Елизаров, *Приборы и техника эксперимента*, № 3, 130 (2016).

## Measurement of CO<sub>2</sub> Excretion by the Lungs and Skin under Anesthesia

**A.Yu. Elizarov**

*Ioffe Physical-Technical Institute, Russian Academy of Sciences,  
ul. Politekhnicheskaya 26, St. Petersburg, 194021 Russia*

The use of a mass spectrometer with the capillary membrane interface during the anesthesia for real-time introduction of gas mixture from the breathing circuit of inhalation anesthesia into the ionic source of the analyzer and for real-time measurements of CO<sub>2</sub> concentrations released from the skin was described. The extent of stress response during surgery correlated with the dynamics of the change in the concentration of CO<sub>2</sub> released from the lungs and skin. The measurements of CO<sub>2</sub> and BIS-index in relation to the change in the EEG frequency spectrum during intravenous total propofol-fentanyl anesthesia were performed simultaneously. It was shown that BIS value and the concentration of CO<sub>2</sub> released from the lungs and skin correlated with the most dangerous steps in surgical procedure.

*Keywords: stress reaction, anesthesia, mass spectrometer, membrane interface, sevofluran, propofol*