

Лазарев В.В.¹, Быстрова А.А.², Брюсов Г.П.², Цыпин Л.Е.¹, Попова Т.Г.¹

АТИПИЧНАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА У РЕБЕНКА 6 МЕСЯЦЕВ

¹ Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

² ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва

Lazarev V.V.¹, Bystrova A.A.², Bryusov G.P.², Tsyplin L.E.¹, Popova T.G.¹

ATYPICAL MANIFESTATION OF THE PROPOFOL INFUSION SYNDROME IN A 6-MONTH-OLD CHILD

¹ Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Резюме

Авторы представляют случай «синдрома инфузии пропофола» (PrIS) у ребенка 6 месяцев с первыми симптомами его проявления в виде «необъяснимых» нарушений со стороны центральной нервной системы – сопора, сохранявшегося на протяжении 3 суток после прекращения введения препарата.

Ключевые слова: синдром инфузии пропофола, дети, седация, интенсивная терапия, пропофол, случай из практики

Abstract

The authors present the case of the propofol infusion syndrome (PrIS) in a 6-month-old. The first symptoms were represented by the unexplained central nervous system disturbances such as sopor that remained during 3 days after the agent was discontinued.

Key words: propofol infusion syndrome, children, sedation, intensive therapy, propofol, practical case

Проблема седации пациента во время анестезиологического пособия в отделениях реанимации и интенсивной терапии сохраняет свою актуальность до настоящего времени, несмотря на достаточно широкий спектр используемых препаратов, к которым относится и пропофол. Внедренный в клиническую практику с 1984 года, он завоевал широкие позиции в различных направлениях анестезиологии и интенсивной терапии. Однако данный препарат, обладающий рядом неоспоримых положительных качеств, позволивших обеспечить ему высокий процент использования в клинической практике, по данным немалочисленных публикаций, способен вызывать серьезные нарушения функции органов и систем организма, описанных как **синдром инфузии пропофола** (PrIS) [1].

Данный термин был впервые введен в 1998 году R. Grau [2], который провел анализ описанных различными авторами в период 1987–1993 годов случаев с несовместимым и необъяснимым сочетанием клинических признаков кроме как на при-

менение пропофола. Первые публикации свидетельствовали о «необъяснимых» и «неожиданных» случаях смерти у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии, которым проводилась седация пропофолом. Эти сообщения главным образом упоминали детей в возрасте младше 4 лет с инфекциями верхних дыхательных путей, получавших высокие и часто дополнительные дозы пропофола [3].

В отношении синдрома инфузии пропофола накоплен материал, представленный уже в более чем 150 публикациях, включая и обзоры статей по означенной тематике. Факт проявления данного патологического состояния на сегодняшний день не вызывает оспаривания. Однако пока нет четкого понимания механизмов его патогенеза, а соответственно и специфичной терапии или мер профилактики. Имеющиеся данные указывают на многообразии неспецифичных предвестников данного синдрома, среди которых выделяют: метаболический ацидоз (лактоацидоз), рефрактерная сердеч-

ная недостаточность, прогрессирующая и рефрактерная брадикардия, лихорадка, липидемия, признаки мышечного повреждения (рабдомиолиз), миоглобулинемия и/или миоглобинурия, повышение креатинфосфокиназы (КФК) [4]. В работе Fong J.J. et al. (2008), кроме отмеченных признаков синдрома инфузии пропофола, было установлено, что встречаемость его увеличивается обратно пропорционально возрасту пациентов и в большей мере проявляется у пациентов мужского пола, а также получавших вазопрессорные препараты. Полученные выводы были сделаны на ретроспективном анализе публикаций от 1 до 24 случаев клинического проявления синдрома инфузии пропофола в период с 1989-го по 2005 г. Авторы отметили, что из 1139 рассмотренных случаев PrIS летальные исходы составили 342 (30%). В значительном количестве работ, посвященных описанию синдрома инфузии пропофола, отмечается, что потенцирующими факторами его возникновения являются высокие дозы препарата – более 4 мг/кг/ч и длительность непрерывной инфузии – более 48 часов [5, 6].

Поскольку встречаемость данного синдрома высока и порой он может быть завуалирован симптоматической картиной основного заболевания или терминального состояния больного, полагаем, что любое упоминание и описание подобного случая имеет несомненно важное значение в обмене информацией с целью формирования единого мнения по рассматриваемой проблеме. В связи с этим приводим случай проявления PrIS у ребенка Р. 6 месяцев с весом 8,5 кг, который находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (2009 г.) после планового оперативного вмешательства по поводу многополостной кистозной лимфангиомы средостения.

Индукцию анестезии проводили ингаляцией севофлурана по методике «over-pressure» с концентрацией анестетика в газонаркологической смеси 8 об% с постепенным снижением ее каждые 2 минуты на 2% и переходом на 8-й минуте от начала ингаляции на поддерживающую концентрацию 1–1,5 об%. Интубацию трахеи выполнили после внутривенного (в/в) введения фентанила 2,9 мкг/кг, пипекурония бромидом 1 мг/кг. Поддержание анестезии осуществляли ингаляцией севофлурана (1,3 об%) в воздушно-кислородной смеси (F_iO_2 –0,3) и внутривенным введением фентанила в сред-

ней дозировке 5,5 мкг/кг/ч, мидазолама 0,5 мг/кг. Миоплигия была достаточной на протяжении всего оперативного вмешательства после однократного введения миорелаксанта при индукции анестезии. Продолжительность оперативного вмешательства составила 2,2 часа и анестезиологического пособия – 2,8 часа.

Кровопотеря интраоперационно в пределах 30% объема циркулирующей крови (ОЦК) была скорректирована инфузионно-трансфузионной терапией, и к окончанию оперативного вмешательства значения показателей КОС, Hb и Ht соответствовали нормальным величинам.

Учитывая продолжительность и травматичность оперативного вмешательства, ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с продленной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) через интубационную трубку.

В отделении реанимации при поступлении ребенка из операционной его состояние было оценено как стабильно тяжелое. Он находился под медикаментозной седацией. Кожные покровы были чистые, микроциркуляторные нарушения отсутствовали, тургор тканей удовлетворительный. Отмечалась стабильность гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 в мин, артериальное давление (А/Д) 90/60 мм рт. ст., тоны сердца ясные, звучные, ритм синусовый. В ОРИТ была продолжена ИВЛ в режиме нормовентиляции. Мочевыведение адекватно осуществлялось через уретральный катетер. Моча имела светло-желтый цвет и полную прозрачность.

Для коррекции в послеоперационном периоде патологических потерь из операционной раны и возмещения физиологической потребности была продолжена инфузионно-трансфузионная терапия (альбумин 1,2 г/кг/сут, кристаллоидные препараты), а также антибактериальная (а/б) терапия (роцефин 60мг/кг, нетромицин 6 мг/кг), гемостатическая терапия (дицинон 0,5мл 3 раза в сутки), плановая анальгезия постоянной инфузией промедола 0,15 мг/кг/час и с целью седации при ИВЛ инфузия пропофола (дипривана) 1%-ного раствора в дозе 3,5 мг/кг/ч, после его болюсного введения в дозе 2 мг/кг.

Ранний послеоперационный период протекал гладко. В течение 15 часов после операции ребенок находился на контролируемой ИВЛ, а в даль-

нейшем переведен на вспомогательный режим. Продолжительность инфузии пропофола в ОРИТ составила 17 часов. После восстановления адекватного самостоятельного дыхания, кашлевого рефлекса, сознания была произведена экстубация трахеи. Однако в последующие 30 мин у ребенка развились признаки дыхательной недостаточности, сопровождающейся тахипноэ до 80 в мин с втяжением уступчивых мест грудной клетки и снижением значения насыщения гемоглобина кислородом (SatHbO_2) до 85%. В связи с этим была вновь произведена интубация трахеи и ребенок был повторно переведен на ИВЛ в режиме нормовентиляции под седацией пропофолом (диприван) 1%-ным раствором в дозе 3,5 мг/кг/ч.

На фоне проводимой терапии ближайшие 2 суток состояние больного было стабильно тяжелым, показатели коагулограммы в пределах нормы. Инфузию пропофола прекратили на 3-е сутки после начала его введения, когда общее время инфузии составило 55 часов. При этом было отмечено, что у больного не восстанавливается сознание и он находится в состоянии сопора, а тонус мышц резко снижен. В анализах отмечались метаболический ацидоз ($\text{pH}=7,13$, $\text{BE}=-5,3$ ммоль/л), гипопротейнемия (общий белок до 45 г/л), анемия (Hb до 82 г/л). После прекращения инфузии пропофола (дипривана) последующие 3 суток ребенок находился в сопоре на ИВЛ в режиме нормовентиляции на фоне поддерживающей терапии до восстановления адекватного спонтанного дыхания, и затем была выполнена экстубация трахеи. В этот же период отмечалось окрашивание мочи в зеленый цвет преимущественно вечерних порций, снижение двигательной активности, мышечного тонуса, особенно в нижних конечностях (по сравнению с состоянием до операции), снижение глоточных рефлексов, отсутствие кашлевого рефлекса. Со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ на вторые и шестые сутки после прекращения введения пропофола были выявлены нарушения и миграция водителя ритма, а по данным ультразвуковой диагностики (УЗД) на 11-е и 18-е сутки после окончания введения пропофола отмечались признаки миокардиодистрофии. Биохимический анализ крови показал на 2-е сутки после окончания введения пропофола увеличение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) практически в 6 раз по сравнению с исходным значением до операции,

аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 8 раз, лактатаминотрансферазы (ЛДГ) – в 3 раза, креатинфосфокиназы (КФК) – в 34 раза от нормальных значений. Следует отметить, что индекс *de Ritis*, определяемый как соотношение АСТ/АЛТ на 2-е и 4-е сутки после окончания введения пропофола, превышал 2, и это указывало на кардиогенный характер гиперферментемии. Увеличение общей активности ЛДГ могло быть вызвано как повреждением миокарда, так и поражением печени, почек и мышц. О многокомпонентности возникшего поражения свидетельствовало и значительное повышение уровня КФК (8496 ед/л, в норме до 250 ед/л), выявленное на 2-е сутки после прекращения введения пропофола (дипривана) и сохранявшееся на повышенных значениях в течение всего последующего периода нахождения пациента в клинике.

По данным электронейромиографии (ЭНМГ), выполненной на 6-е сутки после прекращения введения пропофола, признаков нарушения нервно-мышечной передачи, патологии мотонейронов не определялось. Был установлен первично мышечный уровень поражения.

На 6–9-е сутки после прекращения введения пропофола цвет мочи имел темно-коричневый оттенок, что было расценено как проявление рабдомиолиза.

Из ОРИТ ребенок был переведен в профильное отделение на 9-е сутки после прекращения введения пропофола и на 17-е сутки выписан из клиники в удовлетворительном состоянии с показателями биохимического анализа крови, соответствующими нормальным значениям.

Анализируя данный случай, следует отметить, что применение пропофола для седации у пациентов в возрасте до 16 лет в ОРИТ не показано, однако использование препарата «off label» довольно частая общемировая медицинская практика [7–9].

В ретроспективной оценке «необъяснимого» нарушения сознания, снижения мышечного тонуса, неадекватности спонтанной вентиляции на фоне внезапно возникшей миопатии и совокупности проявившегося в ходе лечения симптомокомплекса можно с определенной долей уверенности отнести это к «синдрому инфузии пропофола». Действительно в рассматриваемом варианте «неожиданных» и «необъяснимых» на первый взгляд

нарушений впоследствии были отмечены большинство предикторов рассматриваемого синдрома. Это младенческий возраст пациента мужского пола, получавшего в течение более 48 часов инфузию пропофола, с неожиданно возникшими неврологическими, кардиологическими, КОС нарушениями, поражением мышечной ткани и печени. Несомненно, что триггерными агентами возникновения синдрома могли быть и кратковременно перенесенная гипоксия, возникшая после первой экстубации трахеи, и сохраняющаяся в течение некоторого времени анемия.

Хотелось бы отметить, что в доступной к ознакомлению литературе, посвященной представлению и анализу рассматриваемого синдрома инфузии пропофола, среди первично отмечаемых при нем нарушений на первый план выходят нарушения со стороны КОС и сердечно-сосудистой системы. В представленном описании случая обращает на себя внимание, что первичными признаками были «необъяснимые» нарушения со стороны центральной нервной системы. В остальном картина соответствовала ранее представленным описаниям других авторов в своих работах.

Литература

1. Rajda C., Dereczyk D., Kunkel P. Propofol infusion syndrome. *J Trauma Nurs.* 2008.15(3):118–22.
2. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491–499.
3. Parke T.J. et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ.* 1992;305: 613–616.
4. Fong J.J., Sylvia L., Ruthazer R. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008.36(8):2281–7.
5. Romero P.C., Morales R.M., Donaire R.L. et al. Severe lactic acidosis caused by propofol infusion: report of one case. *Rev Med Chil.* 2008. 36(1):88–92.
6. Fodale V., La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf.* 2008.31(4):293–303.
7. Playfor S.D., Venkatesh K. Current patterns of propofol use in PICU in the United Kingdom and North America. *Paediatr Anaesth.* 2004.14(6):501–4.
8. Kruessell M.A. Use of propofol in pediatric intensive care units: a national survey in Germany. *Pediatr Crit Care Med.* 2012.13(3):150–4.
9. Rosenfeld-Yehoshua N. Propofol Use in Israeli PICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2016.17(3):117–20.

Принята к печати: 27.02.2018 г. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ Не указан. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. FINANCING SOURCE Not specified. CONFLICT OF INTERESTS Not declared

Авторы

<p>ЛАЗАРЕВ Владимир Викторович LAZAREV Vladimir Viktorovich</p>	<p>Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: 1dca@mail.ru <i>Dr.Sci (med), professor, Chairman of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry of the Russian Federation, Moscow</i></p>
<p>ЦЫПИН Леонид Ефимович TSYPIN Leonid Efimovich</p>	<p>Доктор медицинских наук, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: 1dca@mail.ru <i>Dr.Sci (med), professor, Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry of the Russian Federation, Moscow</i></p>
<p>БЫСТРОВА Анастасия Александровна BYSTROVA Anastasiya Aleksandrovna</p>	<p>Врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: 1dca@mail.ru <i>Reanimatologist of pediatric intensive care unit of Russian Children's Clinical Hospital of Health Ministry of Russian Federation, Moscow</i></p>

БРЮСОВ Глеб Павлович BRUSOV Gleb Pavlovich	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: 1dca@mail.ru <i>Chairman of pediatric intensive care unit of Russian Children's Clinical Hospital of Health Ministry of Russian Federation, Moscow</i>
ПОПОВА Татьяна Георгиевна POPOVA Tatiana Georgievna	Кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва. E-mail: 1dca@mail.ru <i>Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow</i>

Для корреспонденции: Лазарев Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: 1dca@mail.ru

For correspondence: Lazarev Vladimir Viktorovich – Dr.Sci (med), Professor, Chairman of the Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of Pirogov Russian National Research Medical University of Health Ministry, e-mail: 1dca@mail.ru

Для цитирования: Лазарев В.В., Быстрова А.А., Брюсов Г.П., Цыпин Л.Е., Попова Т.Г.
АТИПИЧНАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА У РЕБЕНКА 6 МЕСЯЦЕВ
Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2018;8(1): 75-79
DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-1-75-79

For citation: V.V.Lazarev, A.A.Bystrova, G.P. Bryusov, L.E. Tsy-pin, T.G. Popova,
ATYPICAL MANIFESTATION OF THE PROPOFOL INFUSION SYNDROME IN A 6-MONTH-OLD CHILD
Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care 2018;8(1): 75-79
DOI:10.30946/2219-4061-2018-8-1-75-79