

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic961>

Оригинальное исследование



Системный воспалительный ответ у грудных детей с краниостенозом при седации пропофолом

В.И. Гурская¹, В.П. Иванов¹, В.Ю. Новиков¹, Н.В. Дрягина¹, И.А. Саввина^{1,2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение возможного влияния внутривенной анестезии (седации) пропофолом на баланс некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α) и уровень белка S100B в плазме крови без хирургического воздействия у детей первого года жизни с краниостенозом.

Материалы и методы. 20 пациентам в возрасте от 1 до 12 мес. с диагнозом несиндромальных форм краниостенозов проводили магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование головного мозга в условиях седации пропофолом, с классификацией по ASA I–II. Выполнялся забор периферической крови до и после окончания введения препарата с последующим лабораторным анализом.

Результаты. При использовании внутривенной седации пропофолом длительностью $29 \pm 4,93$ мин было выявлено повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови ($p = 0,004$).

Заключение. При непродолжительном воздействии гипнотика пропофола у детей в возрасте до 1 года с краниостенозом без хирургического вмешательства на этапе выполнения МРТ-исследования головного мозга отмечается достоверное повышение значений провоспалительного ИЛ-6. Статистически значимого изменения концентрации нейроспецифического белка S100B в плазме крови после проведенной седации пропофолом для обеспечения МРТ-исследования головного мозга у детей с краниостенозом не обнаружено.

Ключевые слова: седация; пропофол; педиатрия; цитокины; белок S100B; нейроапоптоз; магнитно-резонансная томография; краниостеноз.

Как цитировать:

Гурская В.И., Иванов В.П., Новиков В.Ю., Дрягина Н.В., Саввина И.А. Системный воспалительный ответ у грудных детей с краниостенозом при седации пропофолом // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 3. С. 297–306. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic961>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic961>

Original Study Article

Systemic inflammatory response in infants with craniostenosis sedated with propofol

Viktoriia I. Gurskaia¹, Vadim P. Ivanov¹, Vitalii Yu. Novikov¹, Natalia V. Dryagina¹, Irina A. Savvina^{1,2}¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

AIM: This study aimed to investigate the possible effect of intravenous anesthesia (sedation) with propofol on the levels of several cytokines (interleukin [IL]-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factors- α) and S100B protein in the blood plasma of children aged <1 year with craniostenosis.

MATERIALS AND METHODS: Twenty patients aged 1–12 months diagnosed with non-syndromic forms of craniosynostosis, who underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain under propofol sedation, were classified according to ASA I–II class. Peripheral blood sampling was performed before and after the drug administration, followed by laboratory analysis.

RESULTS: A significant increase was found in the serum level of IL-6 ($p = 0.004$) when intravenous sedation with propofol was used for 29 ± 4.93 min.

CONCLUSION: Short exposure of children aged <1 year with craniostenosis to hypnotic propofol during brain MRI significantly increased the level of the pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood plasma.

Keywords: sedation; propofol; pediatrics; cytokines; S100B; neuroapoptosis; magnetic resonance imaging; craniostenosis.

To cite this article:

Gurskaia VI, Ivanov VP, Novikov VYu, Dryagina NV, Savvina IA. Systemic inflammatory response in infants with craniostenosis sedated with propofol. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(3):297–306. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic961>

ВВЕДЕНИЕ

Результатом научных изысканий начала 70-х годов прошлого столетия стала разработка 2,6-диизопропофола, а в 1977 г. — публикация результатов первого клинического исследования, в котором был подтвержден седативный эффект пропофола как препарата, выключающего сознание, для индукции в анестезию [1–3].

Исходя из особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата, пропофол отвечает требованиям к выбору анестетика в педиатрической анестезиологии с учетом максимальной эффективности, безопасности и управляемости [1, 3–5]. Клинические исследования пропофола в младшей возрастной группе показали четкую дозозависимость и прогнозируемость эффектов в сочетании с практически полным отсутствием постмедикации и минимальным спектром осложнений, поэтому пропофол в значительной степени удовлетворяет требованиям «идеального» анестетика, а также используется в нейроанестезиологии, в том числе педиатрической, где впервые был применен в 1985 г. [2, 6].

Известно, что в сравнении со взрослыми пациентами, объем распределения в центральной камере у детей больше (340 против 230 мл/кг у взрослых) и клиренс выше [32–57 против 27 мл/(кг·мин) у взрослых] [2, 3, 7]. Могут также иметь место и фармакодинамические различия, поскольку целевая концентрация для достижения и поддержания адекватной анестезии у детей выше, чем у взрослых [8, 9]. Для предотвращения двигательной активности в ответ на хирургическую стимуляцию необходимая концентрация составляет 6,6 против 5–6 мкг/мл у взрослых. Фармакокинетика и метаболизм пропофола в детском возрасте обусловлены относительно большим объемом высокоперфузируемых тканей [8, 9]. После одной болюсной дозы пропофола объем распределения у детей в возрасте от 4 до 7 лет составляет 0,72 л/кг, тогда как у взрослых эта величина равна 0,42 л/кг [3, 9]. Соответственно, и метаболический клиренс у детей протекает быстрее, чем у взрослых [3, 7, 9, 10]. Дети младшего возраста нуждаются в больших дозах пропофола для индукции. Например, M. Rochette показал, что средняя индукционная доза для детей в возрасте 4 лет составляет 5,9 мг/кг [3]; P.J. Dru установил линейную корреляцию между возрастом пациента и индукционной дозой пропофола, которая может быть представлена в виде формулы: доза пропофола (в мг/кг) = 5,2 – (0,152 · возраст, годы) [3].

Индукция пропофолом у детей вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений и артериального давления на 10–20 %. Эти гемодинамические изменения выражены слабее, чем у взрослых, и в общем клинически приемлемы [1, 5, 6]. У детей более серьезным побочным эффектом пропофола считается брадикардия, особенно если его сочетают с опиоидными анальгетиками [1, 6].

Однако результаты фармакокинетических исследований у детей следует трактовать с осторожностью. В настоящее время этический комитет строго регламентирует исследовательскую деятельность у детей и подростков. Следование этическим принципам не только дает возможность усовершенствования фармакотерапии у детей, но и позволяет соблюсти неотъемлемые права этой наиболее уязвимой категории пациентов [11, 12].

На сегодняшний день имеется большой опыт применения пропофола во всех областях детской хирургии. После малых операций в периоде пробуждения у детей отмечается переходный нормодинамический тип кровообращения, а в старшей возрастной группе состояние гемодинамики соответствует картине умеренной гиподинамии [13, 14]. В кардиохирургии особенности депрессивного воздействия пропофола на гемодинамику связаны с тенденцией к централизации кровообращения [15].

Пропофол с успехом может использоваться в анестезиологическом обеспечении ангиографических методов диагностики и рентгеноэндovasкулярных способов лечения у детей [15, 16]. Фармакокинетические свойства пропофола позволяют успешно его применять при компьютерных и магнитно-резонансных томографических (КТ, МРТ) исследованиях у детей в возрасте от 1 года до 7 лет во избежание двигательной активности в процессе сканирования [17, 18].

Пропофол применяют при микроларингоскопии, когда не может быть установлена эндотрахеальная трубка и требуется быстрое пробуждение пациента для защиты его дыхательных путей. Катетер, введенный в дыхательные пути, применяют для инсuffляции кислорода, в то время как анестезию поддерживают инфузией пропофола [1, 7, 9]. Использование пропофола позволяет отказаться от закиси азота, что бывает очень ценно в ряде ситуаций. Так, закись азота поддерживает горение, поэтому ее не следует применять при коагуляции лазером или термокоагуляции [15]. Пропофол значительно ослабляет рефлекс с верхних дыхательных путей, что дает возможность интубировать трахею при миастении и других нервно-мышечных заболеваниях без миорелаксантов [19]. Включение пропофола в схему тотальной внутривенной анестезии у детей, подлежащих амбулаторной хирургии, снижает частоту эпизодов рвоты после опиоидов [20]. Сочетание пропофола с локорегиональной анестезией у детей старше 3 лет позволяет добиться адекватной анестезии без риска депрессии дыхания, быстрого пробуждения после операции и отсутствия болевого дискомфорта в «малой» хирургии [20]. Пропофол считают идеальным средством для использования ларингеальной маски — современного средства выбора поддержания проходимости дыхательных путей, как в условиях самостоятельного дыхания, так и искусственной вентиляции легких, — за счет подавления глоточных и гортанных рефлексов на фоне индукции, хотя действие анестетика на тонус произвольной мускулатуры отсутствует [16, 17].

Анафилактические реакции на пропофол случаются с частотой 1 на 60 000 чел. взрослого населения [21–23]. В детской практике в настоящее время имеются противоречивые данные о безопасном применении пропофола у детей с аллергией на яичный белок и бобовые. Авторы некоторых публикаций рекомендуют избегать введения препарата у всех пациентов с аллергией на яичный белок и бобовые, а некоторые — только в случаях предыдущей анафилактической реакции на введение пропофола [22, 24, 25]. Следовательно, отсутствие каких-либо национальных и международных рекомендаций по применению пропофола у детей с пищевой аллергией позволяет принимать решение о выборе препарата для проведения анестезии персонифицированно для каждого пациента, тем самым сузив границы противопоказаний.

В педиатрической анестезиологии, и в частности нейроанестезиологии, пропофол целесообразно применять благодаря его высокой управляемости, что делает быстрое пробуждение после операции на головном мозге реальностью и позволяет проводить адекватное неврологическое обследование маленького пациента в раннем послеоперационном периоде, своевременно распознать развившееся осложнение.

Особенности клинического течения заболевания центральной нервной системы наряду с физиологическими особенностями каждого возрастного периода педиатрических пациентов ставят перед нейроанестезиологом задачу тщательного планирования тактики анестезиологического пособия для проведения нейрохирургического вмешательства и диагностических процедур [26–28].

Пропофол и его клеточные эффекты вызывают несомненный интерес у исследователей. Так, в литературе имеются данные о возможном влиянии пропофола на супрессию человеческих нейтрофилов и активацию комплемента *in vitro*, связанные с его липидным носителем [29, 30]. В допустимых клинических концентрациях пропофол вызывает супрессию хемотаксиса нейтрофилов [29, 30]. Эффекты пропофола в отношении подавления пролиферации были выявлены только у полиморфно-ядерных лейкоцитов, полученных от пациентов в критическом состоянии, у которых была первичная иммуносупрессия [31]. Не было обнаружено также уменьшения пролиферации лимфоцитов и высвобождения цитокинов в ответ на эндотоксин в общей культуре крови, полученной от здоровых добровольцев [29, 31]. На модели животных с эндотоксин-индуцированной травмой легких пропофол оказывал противовоспалительный эффект [32]. Молекулярный механизм этого до сих пор не изучен. Тем не менее нет данных, свидетельствующих, что пропофол подавляет активацию транскрипционного фактора NF- κ B [31]. До сих пор предполагается, что пропофол вызывает только клеточно-опосредованные иммуномодулирующие эффекты на врожденный иммунитет, и что эти эффекты могут

быть обусловлены его растворимостью в жирах [29, 33]. Какие эффекты может вызывать пропофол у детей младшей возрастной группы при кратковременном воздействии без хирургического вмешательства? Данный вопрос побудил авторов к проведению настоящего исследования.

Цель исследования — изучение возможного влияния внутривенной анестезии (седации) пропофолом на баланс некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) и уровень белка S100B в плазме крови у детей первого года жизни с краниостенозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное когортное одноцентровое клиническое исследование 20 пациентам в возрасте от 1 до 12 мес. ($8,13 \pm 3,62$ года), 60 % мальчиков и 40 % девочек с диагнозом несиндромальных форм краниостенозов, средним весом $8,87 \pm 2,83$ кг. Перед хирургическим реконструктивным этапом всем детям выполняли МРТ-исследование головного мозга в условиях внутривенной седации пропофолом. Соматически все пациенты не имели каких-либо отклонений, не принимали лекарственных средств, из анамнеза известно — без хирургических вмешательств, по лабораторным данным, выполненным при поступлении в клинику, укладывались в показатели возрастной нормы. По классификации Американского общества анестезиологов (ASA) пациенты были отнесены к I–II классу. Критерии исключения из исследования: рождение на сроке до 37 нед. гестации (недоношенные и глубоконедоношенные дети), с хроническими заболеваниями, принимающие препараты на постоянной основе, которые могут исказить картину маркеров системного воспалительного ответа (СВО); дети с грубым неврологическим дефицитом, декомпенсированные формы краниостенозов; пациенты, перенесшие вирусную или бактериальную инфекцию менее чем за 4 нед. до даты нейровизуализационного исследования. Для проведения седации пропофолом с целью выполнения МРТ головного мозга родители оформляли бланк информированного согласия, заверенного личной подписью, на проведение анестезии (седации) и забор образцов крови. Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было вынесено положительное решение о проведении данного исследования (выписка № 07112019 из заседания Этического комитета № 11–19 от 11 ноября 2019 г.). Периферический венозный катетер устанавливали до проведения МРТ. Первый забор образца крови выполнялся до подачи внутривенного гипнотика. Затем анестезиологическое пособие состояло из индукции пропофола в дозе 2–3 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу 2,5 мг/(кг · ч⁻¹) внутривенно микроструйно с помощью МРТ-совместимого инфузомата в течение всего периода выполнения МРТ. Осуществлялся мониторинг витальных

функций (частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, неинвазивного артериального давления, SpO_2 , $etCO_2$) с помощью МРТ-совместимого монитора. Весь этап исследования с седацией пропофолом выполняли на спонтанном дыхании. По окончании исследования прекращали подачу пропофола, выполняли второй забор образца крови. Осложнений проведения анестезии ни в одном случае не было зафиксировано. Полученные образцы крови были немедленно транспортированы в лабораторию, при комнатной температуре производилось центрифугирование пробирок для получения сыворотки. Для анализа уровней цитокинов и белка S100B образцы сыворотки были заморожены и хранились при температуре -36°C . Концентрацию интерлейкинов IL-6, IL-8, IL-10 и фактора некроза опухоли (ФНО- α) в крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000 (Diagnostics Products Corporation Cirrus Inc, DPC, США) с помощью наборов производителя Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. (Великобритания). Согласно прилагаемым инструкциям чувствительность метода для ИЛ-6 составляет 2 пг/мл, ИЛ-8 — 5 пг/мл, ИЛ-10 — 1 пг/мл, ФНО- α — 1,7 пг/мл. Концентрацию нейроспецифического белка S100B в крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе планшетного типа Personal Lab (Adaltis, Италия) с помощью набора CapAg S100 EIA (Fujirebio Diagnostics, Швеция) согласно инструкции, прилагаемой производителем. Нижний порог чувствительности составляет 50 нг/л. Референсные значения в крови, указанные производителем, составляют ниже 90 нг/л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 10, SPSS 2019. При сравнительно небольшой величине изменений показателя использовался непараметрический критерий Вилкоксона — аналог парного критерия Стьюдента (t -критерий для зависимых выборок) для парных сравнений. Критический уровень значимости принят за $p < 0,05$. Результаты, полученные после обработки данных, занесены в таблицу и представлены в виде графических рисунков.

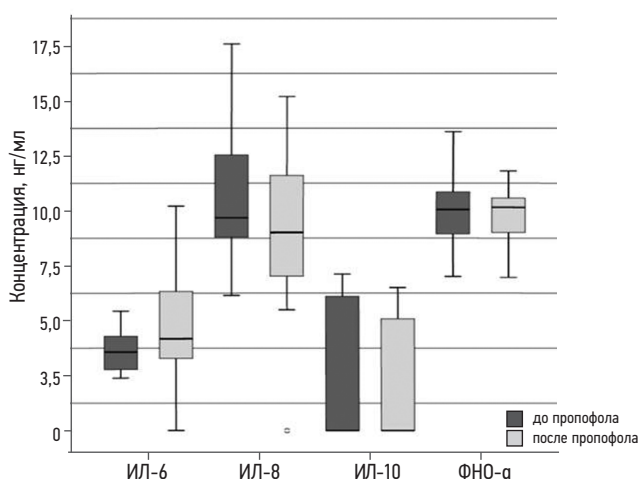


Рис. 1. Динамика концентрации цитокинов до и после воздействия пропофола

Fig. 1. Dynamics of cytokine concentration before and after exposure to propofol

РЕЗУЛЬТАТЫ

При средней продолжительности воздействия пропофола ($29 \pm 4,93$ мин) у обследованных пациентов выявлен достоверный подъем уровня цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови ($p = 0,004$). Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 оставался, практически, неизменным, однако по данным среднего значения имел некоторую тенденцию к снижению. Значения противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 не отличались до и после воздействия пропофола ($p > 0,05$). По нашим данным, пропофол в дозе $2,5 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}^{-1})$ не оказал существенного влияния на изменение концентрации ФНО- α ($p > 0,05$) (см. таблицу, рис. 1).

При внутривенной седации пропофолом $2,5 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}^{-1})$ отмечалось статистически незначимое снижение концентрации нейроспецифического белка S100B ($p > 0,05$) (см. таблицу; рис. 2).

Таблица. Концентрация некоторых цитокинов и нейроспецифического белка S100B до и после использования пропофола

Table. Concentration of several cytokines and neurospecific protein S100B before and after propofol administration

Циркулирующий интерлейкин в сыворотке крови	До пропофола *	После пропофола *	Статистическая значимость
ИЛ-6, пг/мл	$3,39 \pm 1,15$	$4,89 \pm 2,62$	0,004
ИЛ-8, пг/мл	$9,50 \pm 4,18$	$9,16 \pm 4,68$	0,725
ИЛ-10, пг/мл	$2,51 \pm 3,19$	$2,15 \pm 2,76$	0,562
ФНО- α , пг/мл	$9,93 \pm 1,55$	$9,89 \pm 1,69$	0,858
S100B, нг/л	$297,30 \pm 89,75$	$277,64 \pm 124,76$	0,369

* Данные среднего значения и стандартного отклонения ($Me \pm SD$).

* Mean and standard deviation data ($Me \pm SD$).

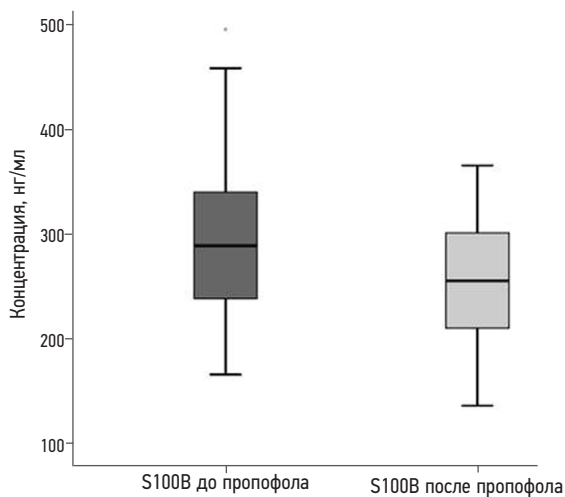


Рис. 2. Динамика концентрации белка S100B до и после воздействия пропофола

Fig. 2. Dynamics of S100B concentration before and after exposure to propofol

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный результат в виде повышения уровня ИЛ-6 после непродолжительной седации пропофолом в процессе проведения МРТ-исследования головного мозга у детей первого года жизни без хирургического стимула (до реконструктивного нейрохирургического вмешательства) демонстрирует, по нашему мнению, возможные механизмы общей реакции детского организма на действие анестетика [34]. Некоторые авторы публикуют результаты в виде незначительного снижения концентрации ИЛ-6 либо неизменных его значений [33]. Очевидно, триггером для запуска гуморальной реакции в виде изменения концентраций некоторых биологически активных веществ — цитокинов про- и противовоспалительного звена иммунного ответа — может быть любой анестетический агент.

В соответствии с результатами, отсутствуют достоверные различия в концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 до и после воздействия пропофола [34]. Полученные нами данные о неизменной концентрации ИЛ-8 и ИЛ-10 совпадают с результатами некоторых зарубежных коллег [31, 33]. Уровень ФНО- α у пациентов, вошедших в исследование, изначально был в высокой концентрации, и при использовании пропофола его концентрация не изменилась. Такие выводы также совпадают с исследованиями зарубежных коллег в контексте изучения антиоксидантных свойств пропофола [30]. По данным литературы, пропофол не вызывает увеличения синтеза ФНО- α и усиления провоспалительного пула цитокинов [30, 35]. Что же касается исходных высоких значений ФНО- α в исследуемой группе, то, предположительно, это может быть связано с наличием основного заболевания в виде преждевременно закрывшегося черепного шва с формированием

краниостеноза и длительно существующей локальной компрессией головного мозга в компенсированном виде (без проявления каких-либо клинических признаков).

В исследованиях на взрослой популяции и у детей подросткового возраста было показано, что активация нейровоспаления, обусловленная действием общих анестетиков, в отдаленных результатах приводила к запуску нейродегенеративных процессов и ухудшению нейрокогнитивных функций [31, 35].

В нашем исследовании при непродолжительной седации пропофолом не было выявлено статистически достоверного изменения концентрации нейроспецифического белка S100B, который представлен преимущественно в глиальных клетках головного мозга и в субпопуляциях нейронов. Интерпретировать полученные данные, с нашей точки зрения, можно следующим образом: фактор, влияющий на динамику исследуемых показателей (в нашем случае это анестетик, его время воздействия, группа детей) — уровни цитокинов и нейронального повреждения (белок S100B) — является недостаточно сильным; необходимо изменить условия для дальнейшего исследования — увеличить число выборки исследуемых пациентов или увеличить время воздействия анестетика.

Резюмируя, у детей младшего возраста в условиях развивающегося мозга при наличии сложной нейрохирургической патологии в виде краниостеноза, когда есть локальная компрессия головного мозга, риски формирования неврологического дефицита, включая нейрокогнитивную дисфункцию, очень велики. Этим необходимо руководствоваться при выборе того или иного метода анестезии и общего анестетика с учетом их возможного влияния на механизмы нейровоспаления и нейротоксичности. В случае проведения нейрохирургического вмешательства перед анестезиологом стоит задача выбора метода общей анестезии с минимальным «нейротоксичным» влиянием, что может положительно сказываться на дальнейшем развитии мозга [31, 33].

ВЫВОДЫ

1. При непродолжительном воздействии гипнотика пропофола у детей в возрасте до 1 года с краниостенозом без хирургического вмешательства на этапе выполнения МРТ-исследования головного мозга отмечается достоверное повышение значений провоспалительного ИЛ-6.

2. Статистически значимого изменения концентрации нейроспецифического белка S100B в плазме крови после проведенной седации пропофолом для обеспечения МРТ-исследования головного мозга у детей с краниостенозом не обнаружено.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михельсон В.А. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии. М.: Медицина, 2009. Т. 3. С. 6–32.
2. Langley M.S., Heel R.C. Propofol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic // *Drugs*. 1988. Vol. 35. No. 4. P. 334–372. DOI: 10.2165/00003495-198835040-00002
3. Chidambaran V., Costandi A., D'Mello A. Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29. No. 7. P. 543–563. DOI: 10.1007/s40263-015-0259-6
4. Саввина И.А., Костарева А.А., Федоров А.В., и др. Роль общих анестетиков в модуляции системного воспалительного ответа в периоперационном периоде // *Трансляционная медицина*. 2017. Т. 4, № 5. С. 28–36. DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-5-28-36
5. Backeljauw B., Holland S.K., Altabe M., Loepke A.W. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136. P. e1–12. DOI: 10.1542/peds.2014-3526
6. Kim S., Hahn S., Jang M., et al. Evaluation of the safety of using propofol for paediatric procedural sedation: A systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. ID: 12245. DOI: 10.1038/s41598-019-48724-x
7. Jones R.D., Chan K., Andrew L.J. Pharmacokinetics of propofol in children // *Br J Anaesth*. 1990. Vol. 65. No. 5. P. 661–667. DOI: 10.1093/bja/65.5.661
8. Eleveld D.J., Colin P., Absalom A.R., Struys M.F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation // *Br J Anaesth*. 2018. Vol. 120. No. 5. P. 942–959. DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.018
9. Eleveld D.J., Proost J.H., Corti 'nez L.I., et al. A general purpose pharmacokinetic model for propofol // *Anesth Analg*. 2014. Vol. 118. P. 1221–1237. DOI: 10.1213/ANE.000000000000165
10. Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S., et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties // *CNS Neurosci Ther*. 2008. Vol. 14. No. 2. P. 95–106. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x
11. Schildmann J., Nadolny S., Haltaufderheide J., et al. Ethical case interventions for adult patients // *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019. No. 7. Art. ID: CD012636. DOI: 10.1002/14651858.CD012636.pub2
12. FDA2017. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children, 2017 [internet]. Дата обращения: 02.08.2021. Доступ по ссылке: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-use-general-anesthetic-and-sedation-drugs>
13. Soehle M., Dittmann A., Ellerkmann R.K., et al. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: A prospective, observational study // *BMC Anesthesiol*. 2015. Vol. 15. P. 61. DOI: 10.1186/s12871-015-0051-7
14. Catta A.I., Rabozzi R., Ferasin H., et al. Haemodynamic Changes During Propofol Induction in Dogs: New Findings and Approach of Monitoring // *BMC Vet Res*. 2018. Vol. 14. No. 1. P. 282. DOI: 10.1186/s12917-018-1608-8
15. Johnson K.L., Cochran J., Webb S. Lower-Dose Propofol Use for MRI: A Retrospective Review of a Pediatric Sedation Team's Experience // *Pediatr Emerg Care*. 2020 Nov 11. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002289
16. Mekitarian Filho E., Riechelmann M.B. Propofol use in newborns and children: is it safe? A systematic review // *J Pediatr (Rio J)*. 2020. Vol. 96. No. 3. P. 289–309. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.08.011
17. Thampi S.M., Jose R., Kothandan P., et al. Timeliness of care and adverse event profile in children undergoing general anesthesia or sedation for MRI: An observational prospective cohort study // *Saudi J Anaesth*. 2020. Vol. 14. No. 3. P. 311–317. DOI: 10.4103/sja.SJA_741_19
18. Cohen D., Horiuchi K., Kemper M., et al. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures // *Crit Care Med*. 1996. Vol. 24. No. 4. P. 612–617. DOI: 10.1097/00003246-199604000-00011
19. Campbell L., Engbers F.H., Kenny G.N.C. Total intravenous anaesthesia // *CPD Anaesthesia*. 2001. Vol. 3. P. 109–119.
20. Mehta P., Sundaram S.S., Furuta G.T., et al. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017. Vol. 64. No. 4. P. 546–549. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001291
21. Asserhoj L.L., Mosbech H., Kroigaard M., Garvey L.H. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanutdagger // *Br J Anaesth*. 2016. Vol. 116. No. 1. P. 77–82. DOI: 10.1093/bja/aev360
22. Harper N.J.N., Cook T.M., Garcez T., et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6) // *Br J Anaesth*. 2018. Vol. 121. No. 1. P. 159–171. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.014
23. Wiskin A.E., Smith J., Wan S.K., et al. Propofol anaesthesia is safe in children with food allergy undergoing endoscopy // *Br J Anaesth*. 2015. Vol. 115. No. 1. P. 145–146. DOI: 10.1093/bja/aev177
24. Sommerfield D.L., Lucas M., Schilling A., et al. Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes // *Anaesthesia*. 2019. Vol. 74. No. 10. P. 1252–1259. DOI: 10.1111/anae.14693
25. Schildmann J., Nadolny S., Haltaufderheide J., et al. Ethical case interventions for adult patients // *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019. No. 7. ID: CD012636. DOI: 10.1002/14651858.CD012636.pub2
26. Lamsal R., Rath G.P. Pediatric neuroanesthesia // *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018. Vol. 31. No. 5. P. 539–543. DOI: 10.1097/aco.0000000000000630

27. Pasternak J.J. Neuroanesthesiology Update. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2020. Vol. 32, No. 2. P. 97–119. DOI:10.1097/ANA.0000000000000676
28. Durbin C.G.J. Sedation of the agitated, critically ill patient without an artificial airway // *Crit Care Clin*. 1995. Vol. 11. No. 4. P. 913–936. DOI: 10.1016/S0749-0704(18)30046-0
29. Vutskits L., Culley D.J. GAS, PANDA, and MASK: No evidence of clinical anesthetic neurotoxicity! // *Anesthesiology*. 2019. Vol. 131. No. 4. P. 762–764. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863
30. Rebollar E., Palacios G., Morales Guerrero M.V., Torres Morera L.M. Neurotoxicity versus Neuroprotection of Anesthetics: Young Children on the Ropes? // *Pediatric Drugs*. 2017. Vol. 19. No. 4. P. 271–275. DOI:10.1007/s40272-017-0230-8
31. Decker M.-L., Grobush M.P., Ritz N. Influence of Age and Other Factors on Cytokine Expression Profiles in Healthy Children — A Systematic Review // *Front Pediatr*. 2017. Vol. 5. P. 255. DOI: 10.3389/fped.2017.00255
32. Arrais A.C., Melo L.H.M.F., Norarra B., et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System // *Int J Neurosci*. 2020. Vol. 19. P. 1–9. DOI: 10.1155/2019/1919538
33. Cruz F., Rocco P., Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017. J.-L. Vincent (editor). Springer, Cham. 2017. P. 401–413. DOI: 10.1007/978-3-319-51908-1_32
34. Fan C.H., Peng F.C., Zhang C.F. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients // *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci*. 2018. Vol. 22. No. 12. P. 3971–3975. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15281
35. Schneemilch C., Schilling T., Bank U. Effects of general anesthesia on inflammation // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004. Vol. 18. No. 3. P. 493–507. DOI: 10.1016/j.bpa.2004.01.002

REFERENCES

1. Mikhel'son VA. *Anesteziologiya i intensivaya terapiya v pediatrii*. Moscow: Meditsina, 2009;3:6–32. (In Russ.)
2. Langley MS, Heel RC. Propofol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*. 1988;35(4):334–372. DOI: 10.2165/00003495-198835040-00002
3. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2015;29(7):543–563. DOI:1007/s40263-015-0259-6
4. Savvina IA, Kostareva AA, Fedorov AV, et al. The role of general anesthetics in modulation of the systemic inflammation response during perioperative period. *Translational medicine*. 2017;4(5):28–36. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-5-28-36
5. Backeljauw B, Holland SK, Altaye M, Loepke AW. Cognition and brain structure following early childhood surgery with anesthesia. *Pediatrics*. 2015;136:e1–12. DOI: 10.1542/peds.2014-3526
6. Kim S, Hahn S, Jang M, et al. Evaluation of the safety of using propofol for paediatric procedural sedation: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019;9:12245. DOI: 10.1038/s41598-019-48724-x
7. Jones RD, Chan K, Andrew LJ. Pharmacokinetics of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1990;65(5):661–667. DOI: 10.1093/bja/65.5.661
8. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesth*. 2018;120(5):942–959. DOI: 10.1016/j.bja.2018.01.018
9. Eleveld DJ, Proost JH, Corti'nez LI, et al. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg*. 2014;118:1221–1237. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000165
10. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, et al. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):95–106. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x
11. Schildmann J, Nadolny S, Haltaufderheide J, et al. Ethical case interventions for adult patients. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019;(7):CD012636. DOI: 10.1002/14651858.CD012636.pub2
12. FDA2017. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for use of general anesthetic and sedation drugs in young children, 2017 [Internet]. [Cited August 2, 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-approves-label-changes-use-general-anesthetic-and-sedation-drugs>
13. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, et al. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: A prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:61. DOI: 10.1186/s12871-015-0051-7
14. Catta AI, Rabozzi R, Ferasin H, et al. Haemodynamic Changes During Propofol Induction in Dogs: New Findings and Approach of Monitoring. *BMC Vet Res*. 2018;14(1):282. DOI: 10.1186/s12917-018-1608-8
15. Johnson KL, Cochran J, Webb S. Lower-Dose Propofol Use for MRI: A Retrospective Review of a Pediatric Sedation Team's Experience. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Nov 11. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002289
16. Mekitarian Filho E, Riechelmann MB. Propofol use in newborns and children: is it safe? A systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(3):289–309. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.08.011
17. Thampi SM, Jose R, Kothandan P, et al. Timeliness of care and adverse event profile in children undergoing general anesthesia or sedation for MRI: An observational prospective cohort study. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(3):311–317. DOI: 10.4103/sja.SJA_741_19
18. Cohen D, Horiuchi K, Kemper M, et al. Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures. *Crit Care Med*. 1996;24(4):612–617. DOI: 10.1097/00003246-199604000-00011
19. Campbell L, Engbers FH, Kenny GNC. Total intravenous anaesthesia. *CPD Anaesthesia*. 2001;3:109–119.
20. Mehta P, Sundaram SS, Furuta GT, et al. Propofol use in pediatric patients with food allergy and eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):546–549. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001291
21. Asserhoj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanutdagger. *Br J Anaesth*. 2016;116(1):77–82. DOI: 10.1093/bja/aev360
22. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018;121(1):159–171. DOI: 10.1016/j.bja.2018.04.014

23. Wiskin AE, Smith J, Wan SK, et al. Propofol anaesthesia is safe in children with food allergy undergoing endoscopy. *Br J Anaesth*. 2015;115(1):145–146. DOI: 10.1093/bja/aev177
24. Sommerfield DL, Lucas M, Schilling A, et al. Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1252–1259. DOI: 10.1111/anae.14693
25. Schildmann J, Nadolny S, Haltaufderheide J, et al. Ethical case interventions for adult patients. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2019(7):CD012636. DOI: 10.1002/14651858.CD012636.pub2
26. Lamsal R, Rath GP. Pediatric neuroanesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(5):539–543. DOI: 10.1097/aco.0000000000000630
27. Pasternak JJ. Neuroanesthesiology Update. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2020;32(2):97–119. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000676
28. Durbin CGJ. Sedation of the agitated, critically ill patient without an artificial airway. *Crit Care Clin*. 1995;11(4):913–936. DOI: 10.1016/S0749-0704(18)30046-0
29. Vutskits L, Culley DJ. GAS, PANDA, and MASK: No evidence of clinical anesthetic neurotoxicity! *Anesthesiology*. 2019;131(4):762–764. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002863
30. Rebollar E, Palacios G, Morales Guerrero MV, Torres Morera LM. Neurotoxicity versus Neuroprotection of Anesthetics: Young Children on the Ropes? *Pediatric Drugs*. 2017;19(4):271–275. DOI: 10.1007/s40272-017-0230-8
31. Decker M-L, Grobush MP, Ritz N. Influence of Age and Other Factors on Cytokine Expression Profiles in Healthy Children—A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2017;5:255. DOI: 10.3389/fped.2017.00255
32. Arrais AC, Melo LHM, Norarra B, et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *Int J Neurosci*. 2020;19:1–9. DOI: 10.1155/2019/1919538
33. Cruz F, Rocco P, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2017*. Vincent J-L (editor). Springer, Cham. 2017:401–413. DOI: 10.1007/978-3-319-51908-1_32
34. Fan CH, Peng FC, Zhang CF. The postoperative effect of sevoflurane inhalational anesthesia on cognitive function and inflammatory response of pediatric patients. *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3971–3975. DOI: 10.26355/eurrev_201806_15281
35. Schneemilch C, Schilling T, Bank U. Effects of general anesthesia on inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):493–507. DOI: 10.1016/j.bpa.2004.01.002

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Игоревна Гурская**, врач — анестезиолог-реаниматолог; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-6523>; eLibrary SPIN: 6799-8269; AuthorID: 1108675; e-mail: vicadoc@mail.ru

Вадим Петрович Иванов, врач-нейрохирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-4077>; eLibrary SPIN: 8132-1735; AuthorID: 1091790; e-mail: drviom@gmail.ru

Виталий Юрьевич Новиков, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-3725>; eLibrary SPIN: 2247-8301; AuthorID: 219564; e-mail: vitalnovikov68yandex.ru

AUTHORS INFO

Viktorii I. Gurskaia, anesthesiologist-resuscitator; address: 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6168-6523>; eLibrary SPIN: 6799-8269; AuthorID: 1108675; e-mail: vicadoc@mail.ru

Vadim P. Ivanov, neurosurgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1009-4077>; eLibrary SPIN: 8132-1735; AuthorID: 1091790; e-mail: drviom@gmail.ru

Vitalii Yu. Novikov, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-3725>; eLibrary SPIN: 2247-8301; AuthorID: 219564; e-mail: vitalnovikov68yandex.ru

Наталья Владимировна Дрягина, канд. мед. наук, врач
клинической лабораторной диагностики;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>;
eLibrary SPIN: 1916-2139; AuthorID: 594512;
e-mail: nvdryagina@mail.ru

Ирина Александровна Саввина, д-р мед. наук, доцент,
врач — анестезиолог-реаниматолог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-510X>;
eLibrary SPIN: 7673-6130; AuthorID: 426036;
e-mail: irinasavvina@mail.ru

Natalia V. Dryagina, Cand. Sci. (Med.), doctor of clinical
laboratory diagnostics;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>;
eLibrary SPIN: 1916-2139; AuthorID: 594512;
e-mail: nvdryagina@mail.ru

Irina A. Savvina, Dr. Sci. (Med.), associate professor,
anesthesiologist-resuscitator;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5655-510X>;
eLibrary SPIN: 7673-6130; AuthorID: 426036;
e-mail: irinasavvina@mail.ru