

БЕЗОПАСНОСТЬ РАБОТЫ С ИНГАЛЯЦИОННЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Проведение общей анестезии с использованием ингаляционных анестетиков неизбежно сопровождается поступлением их в окружающую среду. Персонал операционных в детских стационарах постоянно контактирует с ингаляционными анестетиками, поэтому актуальны вопросы о вредности воздействия этих препаратов на персонал операционных, а также путях профилактики. По данным разных источников, выявляемость профзаболеваний не превышает 10% их общего числа. Наибольшие концентрации анестетиков в воздухе были обнаружены в рабочей зоне анестезиолога, несколько меньшие – в зоне хирурга и операционной сестры. Была отмечена высокая частота таких симптомов, как головная боль, усталость, раздражительность; впервые выявлено неблагоприятное воздействие использовавшихся в то время ингаляционных анестетиков на течение и исходы беременности у женщин анестезиологов.

Ключевые слова: профессиональная безопасность, профессиональная вредность, анестезиология, ингаляционные анестетики, общая анестезия.

O. T. Prasmyski, E. M. Kostrova

THE SAFETY OF INHALED ANESTHETICS

General anesthesia with volatile anesthetics is inevitably accompanied by entering into the environment. Staff operating in children's hospitals in constant contact with inhaled anesthetics, so the relevant questions about the harmfulness of the effects of these drugs on the operating personnel, as well as ways of prevention. According to different sources, detection of occupational diseases does not exceed 10% of the total. The highest concentrations of anesthetic agents were found in the air in the working area anesthetist somewhat smaller – in the zone of the surgeon and scrub nurse. It was noted that the high frequency of symptoms such as headache, fatigue, irritability; first revealed adverse effects used at the time of inhalation anesthetics on the course and outcome of pregnancy in women anesthesiologists.

Key words: occupational safety, occupational hazard, anesthesiology, inhalation anesthetics, general anesthesia.

Почти двухвековая история научной анестезиологии не один раз свидетельствует о кардинально меняющихся взглядах, концепциях, теориях. Еще недавно тотальная внутривенная анестезия (ТВА) не имела альтернативы. А сейчас мы наблюдаем возрождение ингаляционных методов анестезии. Может быть по прошествии нескольких лет жизнь (будущая фармакология?) заставит врачей обратить внимание на внутривенные препараты. Но сегодня мировой тренд (тенденция) смещается в сторону широкого использования для анестезии десфлурана и, в большей степени, севофлурана [4, 7]. Для этого есть вполне объективные причины:

1. Севофлуран обеспечивает быструю и плавную индукцию, гарантированную эффективность, быстрое и надежное пробуждение.

2. Особенности ингаляционного пути введения позволяют точнее дозировать и легче контролировать глубину и адекватность анестезии.

3. В отличие от внутривенных препаратов, именно севофлуран способен вызывать так называемый эффект анестетического прекондicionирования.

Данный феномен относительно новый для биологии и медицины. Суть его заключается в том, что анестетик активизирует эндогенные механизмы защиты сердца и мозга от возможного интраоперационного повреждения. Как результат снижается риск развития инфаркта миокарда или инсульта не только в интра, но и в послеоперационном периодах [4, 5, 7].

Выбирая севофлуран, мы получаем не только надежный и безопасный метод обезболивания, но и эффективный способ профилактики периоперационных осложнений ингаляционных методов анестезии.

Итак, доводы «ЗА» очевидны, а что же «ПРОТИВ»?

Все доводы противников ингаляционной анестезии можно условно разделить на научные и «эмоциональные». В первом случае высказываются предположения о вредном влиянии препарата на больного и медицинский персонал, задействованный для обеспечения операции. Во втором те же опасения приобретают ярко выраженную эмоциональную окраску. Для многих свойственно видеть в оппоненте врага и использовать «пролетарскую сознательность масс» в качестве основного и безапелляционного аргумента. Понять и принять точку зрения собеседника (если только это не начальство) психологически сложнее. Но еще Сократ (469–399 г. до нашей эры) подверг сомнению выражение «в спорах рождается истина»

и призвал людей к диалогу. Попытаемся разобраться в том, насколько оправданы опасения и так ли уж велики риски, связанные с использованием современных ингаляционных анестетиков.

Общая анестезия – это искусственно вызванная гипорефлексия с полным выключением сознания, болевой чувствительности и торможением широкого спектра соматических и вегетативных рефлексов, достигаемая с помощью фармакологических средств [25].

Ингаляционная анестезия и безопасность пациента

Основным недостатком галогенсодержащих анестетиков принято считать органотоксичность. Проблема органотоксичности галогенсодержащих ингаляционных анестетиков за последние 50 лет является немаловажной, и чаще всего это связано с появлением нового препарата, или с обнаружением новых механизмов реализации обсуждаемого эффекта для уже известных веществ [26].

Гепатотоксичность

Появление первого доступного фторсодержащего анестетика – галотана определило проблему гепатотоксичности. Однако она актуальна и для последующих поколений ингаляционных анестетиков. Известно, что галотан вызывает два вида поражения печени: легкая субклиническая гепатотоксичность и острый некроз печени (галотановый гепатит).

Легкая субклиническая гепатотоксичность

Легкая субклиническая гепатотоксичность достаточно часто встречается при анестезии галотаном (до 25% случаев) и не описана для анестезии другими галогенсодержащими анестетиками. Клинически она проявляется незначительным и быстропроходящим повышением активности отдельных ферментов: трансаминаз и глутатион-S-трансферазы и слегка измененным метаболизмом некоторых лекарственных средств, инактивация которых происходит в печени. Данное осложнение не связано с необратимыми изменениями паренхимы печени, не требует специального лечения и в течение 2–3 дней проходит самостоятельно. Рекомендуется соблюдение легкой диеты и форсированный диурез. Следует принять во внимание, что в РФ и в большинстве промышленно развитых стран мира в настоящее время галотан не используется.

Острый некроз печени

Острый некроз печени (галотановый гепатит) – грозное осложнение ингаляционной анестезии галотаном, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Клинически проявляется лихорадкой, желтухой и высоким уровнем трансаминаз. При биопсии печени находят массивный некроз. Сегодня острый некроз печени (ОНП) рассматривается как аутоиммунный процесс, который инициируется перекисным окислением галотана с образованием трифторацетата.

Изофлуран, энфлуран и десфлуран также образуют трифторацетат в процессе биodeградации, однако в силу значительно меньшей биотрансформации существенно реже вызывают ОНП. После анестезии энфлураном ОНП возникает в одном случае на 1–2 млн анестезий. Описано несколько случаев возникновения ОНП и после анестезий изофлураном и один подтвержденный случай после анестезии десфлураном. Кроме того, для агентов, продуктами биodeградации которых является трифторацетат, потенциальной проблемой является перекрестная реактивность. Описаны случаи развития послеоперационного гепатита после анестезии изофлураном или десфлураном у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию галотана.

Важно понимать, что основным процессом, инициирующим возникновение гепатита, является образование трифторацетата.

В связи с этим положение свойства севофлурана уникальны и выигрышны, т. к. в любом случае, вне зависимости от основного и сопутствующих заболеваний, севоран не образует трифторацетат ни при каких условиях. В настоящее время в литературе отсутствует описание подтвержденных случаев развития ОНП, вызванного этим препаратом.

Следовательно,

- два вида проявления гепатотоксичности под действием ингаляционных анестетиков являются совершенно различными процессами, не связанными между собой.
- транзитная гепатотоксичность присуща только анестезии галотаном.
- нет ни теоретических, ни клинических оснований опасаться гепатотоксического эффекта севофлурана. Более того, препарат рекомендован для обеспечения трансплантации печени, когда, по понятным причинам, донорский орган особенно уязвим.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность чаще всего является общей проблемой периоперационного периода, но, значительно реже, может быть и результатом прямого воздействия ингаляционных анестетиков на почки.

Некоторые понятия нуждаются в определении:

- **почечная недостаточность** – это снижение функции почек, вызывающее накопление шлаков в организме и сопровождающееся изменением органоспецифичных биохимических показателей в плазме крови;
- **почечная дисфункция** – менее серьезное повреждение почек, которое протекает без значительных изменений биохимических показателей и проявляется только замедлением темпа мочеотделения. При анестезии чаще всего является следствием гипотензии;
- **олигурия** – состояние, при котором темп мочеотделения менее 20 мл/ч (у среднего, массой тела около

70 килограммов, человека), и сопровождающееся почечной недостаточностью;

- **полиурия** – состояние, при котором темп мочеотделения превышает 1,5 мл/ч/кг (у среднего, массой тела около 70 килограммов, человека).

Любая анестезия если и вызывает, то, чаще всего, преренальную форму почечной дисфункции – как следствие снижения почечной перфузии или гипотензии. Она ограничена сроками введения анестетиков и полностью обратима.

Сегодня ингаляционные анестетики и наркозная аппаратура изменились радикально. Разработан и выпущен почти идеальный препарат для наркоза – **Севоран** (Севофлуран). Севофлуран относится к 3 поколению ингаляционных анестетиков и качество проведения анестезии, степень ее безопасности на несколько порядков выше, чем при фторотановой анестезии [4, 7, 12].

Севоран обладает приятным запахом, вдыхая его люди не испытывают неприятных ощущений. Его действие наступает очень быстро – буквально после первого вдоха пациенты засыпают. Просыпаются после анестезии Севораном также быстро, всего через 15 минут. После пробуждения такой наркоз бесследно выводится из организма, не вызывая никаких побочных эффектов и аллергических реакций.

Бесспорные преимущества севофлурана по сравнению с другими анестетиками данной группы [4, 5, 16]:

- обладает минимальным раздражающим действием на дыхательные пути, даже в сравнении с галотаном;
- дает возможность осуществлять быстрое введение в наркоз и выход из него; в амбулаторной практике пробуждение, восстановление ориентации, когнитивных и психомоторных функций после наркоза севофлураном происходит значительно быстрее, чем после анестезии галотаном;
- обеспечивает высокую управляемость наркозом;
- не оказывает выраженного влияния на системную гемодинамику и дыхание, отсутствует влияние севофлурана на чувствительность миокарда к катехоламинам, что имеет очень важную роль в предупреждении развития аритмий, в то время как галотан способствует значительному увеличению чувствительности миокарда к катехоламинам и соответственно повышает частоту аритмий при его применении;
- обладает кардио- и нейропротекторным действием;
- обеспечивает минимальный риск токсического действия на почки и печень;
- обладает невысоким уровнем и степенью выраженности побочных эффектов;
- позволяет более широко использовать технологию низкочастотной ингаляционной анестезии, методы регионарного обезболивания;
- высокоэффективен при прогнозируемой трудной интубации трахеи;
- позволяет достаточно эффективно нивелировать психо-эмоциональные особенности пациентов различного возраста.

Одним из главных принципов современной анестезиологии является обеспечение максимальной безопасности пациента во время и после наркоза.

Севофлуран был синтезирован в 1970-х г., но клиническое применение препарата началось в 1995 г., в значительной мере из-за опасений проявления нефротокси-

ческого эффекта, т. к. в сходных условиях концентрация фторид-ионов в плазме крови пациентов существенно превышала безопасный порог нефротоксичности.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях не удалось выявить признаки нефротоксичности севофлурана.

Вне зависимости от того, какое из предложенных объяснений верно, клинические данные о наличии у севофлурана нефротоксических свойств отсутствуют. Многочисленные, в том числе и собственные, данные убеждают нас в безопасности анестезии севофлураном, в том числе в условиях низкотоковой анестезии.

Побочные эффекты севофлурана

Еще одно распространенное заблуждение: ингаляционные анестетики обладают широким спектром побочных эффектов, основным из которых является проэмическое действие (способность провоцировать послеоперационную тошноту и рвоту). На самом деле правильнее говорить об отсутствии у севофлурана антиэмического эффекта.

Частота развития послеоперационной тошноты и рвоты (английская аббревиатура – PONV) при анестезии ингаляционными анестетиками (Севоран) едва ли выше, чем при анестезии на основе пропофола и фентанила, но зато существенно ниже, чем при других вариантах общей анестезии.

Всегда полезно помнить истинные причины развития PONV:

- применение закиси азота;
- переполненный желудок;
- применение наркотических анальгетиков;
- гипоксия;
- гипотензия;
- особая хирургическая техника (лапароскопическая и т. д.);
- боль.

Что касается других малых осложнений общей анестезии севофлураном, то послеоперационная дрожь, возбуждение и т. д., развиваются ничуть не чаще, чем при иных вариантах периоперационной защиты. А путь к их уменьшению – не отказ от севофлурана, а грамотное ведение периодов поддержания и пробуждения.

Влияние ингаляционных анестетиков на медицинский персонал, работающий в операционной и меры профилактики

Невозможно говорить о том, что севофлуран абсолютно безопасен для человека. Но ведь и углекислый газ становится страшным ядом, если его концентрация превысит безопасные пределы, и жить в атмосфере без азота невозможно. А ведь и то и другое – компоненты Земли, естественной среды обитания человека. И источник жизни кислород может быть токсичным в концентрации более 80% [16].

Больше всех подвержены воздействию газов, загрязняющих операционную, анестезиологи (рис. 1). Далее, в порядке убывания находятся медицинские сестры-анестезисты, хирурги и вспомогательный персонал операционной (Gentili A., 2004).

В 1974 году Американское общество анестезиологов (ASA) провело большое исследование о влиянии остаточных концентраций анестезиологических газов на персо-

Содержание паров севофлурана в зоне работы медперсонала

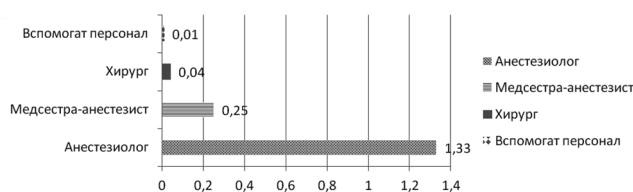


Рис. 1.

нал операционных. Обследовали около 73 000 человек – представителей различных профессиональных организаций, включая ASA и Американскую педиатрическую академию. По сравнению с женщинами, которые не были подвержены воздействию остаточных концентраций анестезиологических газов, женщины, которые подвергались их воздействию, имели повышенный риск спонтанных аборт, рака, заболеваний печени и почек, их дети имели повышенный риск врожденных аномалий. Анестезиологи мужчины имели повышенный риск заболеваний печени, их дети – повышенный риск врожденных аномалий [21]. В 1980-х годах в России также было проведено несколько крупных исследований токсичности галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (в частности, фторотана), изучали патогенез повреждающего действия ингаляционных анестетиков на клеточном уровне. Уровень экспозиции ингаляционных анестетиков на медицинский персонал определяли с помощью хроматографического анализа проб воздуха, вдыхаемого и выдыхаемого сотрудниками (определяли концентрацию фторотана и закиси азота) [9]. Изучение генотоксичности ингаляционных анестетиков проводили путем гистологического и морфологического исследований гонад крыс, подвергшихся длительному (4 мес.) ингаляционному воздействию фторотана в трех концентрациях [2], а также с помощью метафазного анализа хромосомных аберраций лимфоцитов периферической крови человека в условиях *in vivo* и *in vitro* (фторотан, время воздействия на культуру лимфоцитов – 24 ч) [2, 9]. Было доказано, что повышение частоты хромосомных аберраций у анестезиологов в лимфоцитах крови обусловлено цитогенетической активностью минимальных концентраций некоторых ингаляционных анестетиков (фторотана, закиси азота) при длительном воздействии [2, 9]. Была обоснована опасность хронического воздействия фторотана на персонал операционных в процессе профессиональной деятельности. Экспериментальные исследования показали активность фторотана в обшетокическом, аллергеном, гонадотоксическом и генетическом отношениях [2, 10, 13].

С целью уменьшения выброса в воздух операционной отработанных анестезиологических газов были разработаны специальные фильтры-поглотители на основе активированного угля, их недостаток состоял в достаточно коротком времени работы (до 3 ч) и невозможности адсорбировать закись азота, составлявшую тогда наибольшую долю загрязнения воздуха в операционных [9]. Сегодня их использование считают неэффективным [1]. Проблема профессиональной вредности ингаляционных анестетиков рассматривали настолько серьезно, что переход на тотальную внутривенную анестезию предлагался как основная мера поддержания чистоты воздуха в операционных [9, 11, 13].

Сегодня хорошо изучено токсическое воздействие N₂O на костный мозг, впервые обнаруженное в середине 1950-х годов, хотя этот препарат используется в анестезиологической практике более 150 лет, и длительное время считалось, что этот газ – биологически инертный, не токсичный для человека. Доказано, что длительный профессиональный контакт с закисью азота может вызывать угнетение синтеза метионина (ингибируя фермент метионинсинтетазу), витамина В₁₂, приводит к нарушению функции костного мозга (проявляющемуся в виде мегалобластной анемии, лейкопении, тромбоцитопении), вторичных к нарушению синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты [14, 31, 32, 34]. В 1940-х годах было обнаружено, что закись азота обладает бактериостатическим эффектом [0]. В 1960-х, после того как обнаружилось, что закись азота вызывает угнетение костного мозга, изучалась возможность использования ее в лечении больных с хроническим миелолейкозом. Однако не было получено доказательств того, что подобное лечение приведет к продлению жизни у данной категории больных [22], но в 90-х годах снова начали обсуждать идею о том, что закись азота может выступать химиотерапевтическим адъювантом и усиливать цитотоксическое действие аналогов фолиевой кислоты (например, метотрексата) [27]. На основании проведенного метаанализа было доказано, что у женщин, имеющих профессиональный контакт с закисью азота, увеличен риск самопроизвольных абортов [14, 17].

Также, по данным последних исследований, профессиональный контакт с закисью азота в концентрациях, превышающих ПДК, увеличивает риск генетических повреждений [33]. Однако нет общего мнения, является ли этот эффект дозозависимым. Хроническое воздействие даже низких концентраций закиси азота сопоставимо с курением 11–20 сигарет в день [17]. При воздействии на культуру человеческих лимфоцитов *in vitro* закись азота вызывает достоверное увеличение числа сестринских хроматидных обменов [23, 24].

Обладают ли генотоксичностью современные галогенсодержащие ингаляционные анестетики (севофлуран, изофлуран) – вопрос спорный. Часть исследователей отмечает статистически достоверное увеличение сестринских хромосомных aberrаций и микроядерных нарушений у персонала операционных, где фиксировали превышение ПДК в воздухе паров данных анестетиков. У медицинского персонала, подвергающегося воздействию ингаляционных анестетиков, отмечено увеличение количества хромосомных повреждений, выявленных с помощью микроядерного теста. Имеются данные, что потенциальная генотоксичность изофлурана, определенная с помощью кометного анализа (оценки степени фрагментации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*) сопоставима с генотоксичностью галотана. Однако, учитывая фармакодинамику обоих препаратов, генотоксическая активность изофлурана может привести к менее вредным воздействиям на пациентов или медицинский персонал [8].

Были изучены хромосомные aberrации и оценена степень повреждения ДНК (кометный анализ) в лимфоцитах периферической крови работников операционной, подвергавшихся длительному воздействию нескольких ингаляционных анестетиков (галотан, изофлуран, севофлуран, закись азота). Результаты исследования свиде-

тельствуют о том, что профессиональный контакт с ингаляционными анестетиками потенциально может вызывать изменения в геноме человека. У персонала операционных отмечены и другие последствия воздействия анестезирующих газов – тошнота, головокружение, головные боли, усталость и раздражительность [19]. Изофлуран при воздействии на культуру человеческих лимфоцитов (взятых у здоровых некурящих доноров) *in vitro* в субанестетических дозах вызывает достоверное увеличение сестринских хроматидных обменов [23].

Но, несмотря на мнение о том, что воздействие небольших количеств анестезирующих газов не связано со значительным риском неблагоприятных последствий для здоровья, для поддержания высокого уровня безопасности рекомендован автоматический мониторинг качества воздуха в операционных [30]. Возможно, весь спектр токсического воздействия при длительной экспозиции последнего поколения ингаляционных анестетиков еще не до конца раскрыт.

Определение в операционных уровня экспозиции ингаляционных анестетиков на персонал осуществляется путем отбора проб воздуха в местах с потенциально возможным воздействием остатков анестезирующих газов на работников [17]. Но индивидуальные методы диффузионного отбора проб для мониторинга влияния анестезирующих газов могут не показать истинный профиль их воздействия, а, следовательно, необходимо взятие биологических проб [28].

Accorsi A. et al. (2001) предложили биомониторинг воздействия закиси азота, севофлурана, изофлурана и галотана путем автоматизированного анализа мочи методом сочетания отбора статической паровой фазы с газовой хроматографией масс спектрометрией. Биологический мониторинг содержания ингаляционных анестетиков в моче может быть полезным инструментом для оценки отдельного воздействия этих химических веществ [1].

В 1970–80 годах был опубликован ряд рекомендаций [6, 8, 20] по снижению степени загрязнения воздуха операционной ингаляционными анестетиками, актуальных по сей день.

Способствуют повышению концентрации ингаляционного анестетика в воздухе [6, 21]:

- 1) заполнение испарителя;
- 2) исправление положения маски, использование плохо подобранной по размеру маски;
- 3) интубационные трубки без манжетки;
- 4) эндотрахеальное отсасывание;
- 5) «продувание» дыхательного контура в конце процедуры для ускорения пробуждения пациента;
- 6) нарушение герметичности системы наркозного аппарата, утечка из дыхательного контура;
- 7) краткосрочные операции (при этом часто производят введение больного в наркоз и выведение из него);

Рекомендации по оздоровлению воздушной среды операционных при использовании ингаляционных анестетиков и профилактике их воздействия на организм персонала [6, 20, 21].

1. Маски для лица должны обеспечивать плотное прилегание. Утечку газа необходимо свести к минимуму. Интубационные трубки с манжетками уменьшают утечку газа. Подачу анестетика следует начинать, плотно укрепив маску на лице пациента или присоединив интубационную трубку к дыхательным шлангам. Необходимо

добиваться герметичности в местах присоединения редукторов, коннекторов, шлангов, проверять герметичность используемого оборудования. С этой целью необходимо использовать метод низкотоковой анестезии, что приведет к уменьшению концентрации ингаляционных анестетиков в операционной [8].

2. Обеспечение эффективного отведения отработанной газонаркотической смеси из операционных. Медицинские помещения должны быть оснащены системами, обеспечивающие хороший воздухообмен (должен составлять не менее 15 раз в час). Удаление отработанного воздуха должно осуществляться из верхней и нижней зон через вытяжные щели. Помимо организации необходимого воздухообмена следует улавливать и поглощать пары ингаляционных анестетиков, поступающие в воздушное пространство операционных с выдыхаемым воздухом пациента, с помощью стационарной системы отведения паров и газов за пределы помещения, либо эффективного механизма для сбора отработанной газонаркотической смеси. Улавливание паров ингаляционных анестетиков с помощью поглотителей на основе активированного угля на сегодняшний день считается неэффективным [1]. Использование системы отведения отработанной наркотической смеси уменьшит содержание фторотана в рабочей зоне в 3–30 раз [17].

3. Использование закрытой системы заполнения испарителей. Система Key fill, появившаяся в 1975 году, стала важной частью прогресса анестезиологического оборудования, однако не решила всех проблем [29]. Разлитый 1 мл жидкого анестетика, испаряясь в условиях операционной, образует около 200 мл насыщенного пара. Например, при разлитии 1 мл галотана в плохо вентилируемой операционной его концентрация в воздухе составит 3 ppm, а в течение следующих 5 мин превысит 1 ppm [18]. В 2006 году фирма Abbott разработала закрытую систему заполнения испарителей, не требующую полного открытия флакона перед заливкой, это значительно уменьшило риск загрязнения воздуха операционной в момент заполнения испарителя.

4. В конце анестезии до удаления интубационной трубки необходимо «вымыть» из легких ингаляционный анестетик путем увеличения подачи кислорода. При «продувании» дыхательного контура в конце анестезии для ускорения пробуждения пациента газонаркотическая смесь из контура должна поступить в систему отведения, а не в воздух операционной.

5. В качестве мероприятий лечебно-профилактического характера необходимо периодически (2 раза в год) проводить медицинское обследование лиц, работающих в операционных.

6. В связи со способностью ингаляционных анестетиков сорбироваться на поверхности предметов необходимо периодически производить генеральную уборку помещений с мытьем стен, пола, протиранием оборудования.

7. В операционных блоках следует постоянно вести динамический контроль за состоянием воздушной среды. Мониторинг воздуха должен проводиться в любом месте с потенциально возможным воздействием остатков анестезирующих газов на персонал.

На сегодняшний день решение проблемы безопасности при работе с ингаляционными анестетиками полностью ложится на врача анестезиолога.

Литература

1. *Анестезиология: национальное руководство* (под ред. А. А. Бунятына, В. И. Мизикова). – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. – 1104 с.
2. *Анисимова, И. Г.* Токсиколого-гигиеническая характеристика галогенсодержащих ингаляционных анестетиков и меры профилактики интоксикаций ими в операционных больниц (на примере фторотана) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1981. – 23 с.
3. *Вайсман, А. И.* Условия работы в хирургии и их влияние на здоровье анестезиологов // *Экспериментальная хирургия и анестезиология*. – 1967. – № 3. – С. 325–330.
4. *Замятин, М. Н.* Методы вводного наркоза севораном. Мат. XI Съезда ФАРР. – СПб., 2008. – С. 67–68.
5. *Кальви, Т. Н., Уильямс Н. Е.* Фармакология для анестезиолога. – 2007, М.: Бином. – 520 с.
6. *Методические рекомендации по оздоровлению воздушной среды операционных при использовании ингаляционных анестетиков и профилактике их воздействия на организм персонала*. – Киев: Министерство здравоохранения УССР, 1981. – 19 с.
7. *Мороз, В. В., Гребенчиков О. А., Мироненко А. В., Сингуров В. А., Левиков Д. И., Илларионова Г. С., Лихванцев В. В.* Принципы безопасной работы с ингаляционными анестетиками (учебно-методические рекомендации для медицинских сестер-анестезистов). – 40 с.
8. *Сидоров, В. А., Цыпин Л. Е., Гребенников В. А.* Ингаляционная анестезия в педиатрии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 184 с.
9. *Трекова, Н. А.* Анестезиологические аспекты профилактики цитогенетических эффектов ингаляционных анестетиков // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 28 с.
10. *Трекова, Н. А., Кожевников В. А., Шмырин М. М., Благодарная О. А., Кириллов В. Ф.* Пути профилактики цитогенетических эффектов ингаляционных анестетиков у персонала операционных // Тез. докл. «Труд и здоровье медицинских работников». – 1989. – С. 16–18.
11. *Трекова, Н. А., Кожевников В. А., Шмырин М. М., Флеров Е. В.* Тотальная внутривенная общая анестезия – радикальный метод профилактики цитогенетических эффектов ингаляционных анестетиков на персонал операционных // Тез. докл. IV Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. – О., 1989. – С. 272–274.
12. *Цыпин, Л. Е., Лазарев В. В., Корсунский А. А. и др.* Ингаляционный наркоз Севораном (севофлураном) у детей (методическое пособие). – М.: РГМУ, 2008. – 53 с.
13. *Шмырин, М. М.* Цитогенетический эффект многокомпонентной общей анестезии (Клин. эксперим. исслед.) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1982. – 20 с.
14. *Щукин, В. С.* Вредное влияние закисы азота на организм работников операционной // Тез. докл. I Научные чтения памяти выдающегося русского терапевта Г. А. Захарьина. – П.: 1989. – С. 136–137.
15. *Accorsi, A., Barbieri A., Raffi G. B., Violante F. S.* Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. Intern Archives Occupat and Envir Health 2001; p. 541–8.
16. *Alexander, B. H., Checkoway H., Nagahama S. I. et al.* Cause-specific Mortality Risks of anaesthesiologists // *Anaesthesiology*. – 2000. – Vol. 93. – P. 922–930.
17. *Baum, V. C., Willschke H., Marciniak B.* Is nitrous oxide necessary in the future? *Pediatr Anesth*. 2012; 22: 981–7.
18. *Benumofl, J. L., Benumof R.* Pollution hazard of spilled liquid anesthetic. *Bull Environm Contam Toxicol* 1979; 22: 391–3.
19. *Chandrasekhar, M., Rekhadevi P. V., Sailaja N. et al.* Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 2006; 4: 249–54.
20. *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors.* DHEW (NIOSH)

Publication № 77–140. U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati (OH): 1977.

21. *DeGrandi, C. R.* Occupational exposure to anesthetic gases residue. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 110–24.

22. *Douglas, W., Eastwood M. D.* Nitrous Oxide. Joseph F., Artusio J. *Clinical anaesthesia*. – Philadelphia: F. A. Davis company, 1964. – P. 38–43.

23. *Hoerauf, K. H., Schrogendorfer K. F., Wiesner G. et al.* Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. *Brit. J. Anaesht.* 1999; 82: 268–70.

24. *Hoerauf, K. H., Schrogendorfer K. F., Wiesner G. et al.* Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *Brit. J. Anaesht.* 1999; 82: 764–6.

25. http://www.zoomed.ru/events_and_training/articles/243/ 08.01.2016 г.

26. <http://web-medik.ru/printsipy-bezopasnoy-raboty-s-ingalyatsionnymi-anestetikami.html>. 08.01.2016 г.

27. *Koblin, D. D.* Nitrous Oxide: A cause of cancer or chemotherapeutic adjuvant? *Seminars in Surg Oncol* 1990; 6: 141–7.

28. *Raj, N., Henderson K. A., Hall J. E. et al.* Evaluation of personal, enviro–nitrous oxide and sevoflurane. *Anaesthesia* 2003; 58 (7): 630–6.

29. *Richardson, W., Carter K. B.* Evaluation of keyed fillers on tec vaporizers. *Br. J. Anaesth.* 1986; 58: 353–6.

30. *Rieder, J., Lirk P., Summer G. et al.* Exposure to sevoflurane in otorhinolaryngologic operations. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48: 934.

31. *Skageal, P., Helwetti M., Lewis D. et al.* Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *Br. J. Haenratology.* 1983; 53: 189–200.

32. *Sweeney, B., Bingham R. M., Amos R. J. et al.* Toxicity of bone marrow in dentists exposed to nitrous oxide. *Br. Med. J.* 1985; 291: 567–9.

33. *Wronska Nofer, T., Palus J., Krajewski W. et al.* DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating rooms. *Mutat. Res.* 2009; 666 (1–2): 39–43.

34. *Yagiela, J. A.* Health hazards and nitrous oxide: a time for reappraisal. *Anesth. Prog.* 1991; 38: 1–11.