

Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе

В.В. Евреинов¹, Т.А. Жирова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центр специализированных видов медицинской помощи

«Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина», г. Екатеринбург, Россия

The role of anticonvulsant drugs in regional anaesthesia for hip surgery in children with cerebral palsy and concomitant epilepsy

V.V. Evreinov¹, T.A. Zhirova²

¹Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

²V.D. Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics, Ekaterinburg, Russian Federation

Частым сопутствующим заболеванием у детей с ДЦП является эпилепсия, требующая длительной противосудорожной терапии. Нарушения в свёртывающей системе крови, связанные с приёмом антиконвульсантов, оцениваются в диапазоне от 4 до 20,7 % и сопровождаются риском геморрагических осложнений. Целесообразность использования продлённой эпидуральной анальгезии у этой категории детей при операциях на тазобедренном суставе обсуждается из-за риска эпидуральной гематомы, а сведений о безопасности продлённых периферических блокад недостаточно. **Цель.** Оценить влияние терапии антиконвульсантами на систему гемостаза и безопасность использования регионарных методов обезболивания у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе. **Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включено 45 детей с ДЦП, прооперированных по поводу спастического вывиха бедра. По способу обезболивания и сопутствующей патологии пациенты разделены на 3 группы по 15 человек: группа РЕА (контрольная) – дети без эпилепсии, получавшие продлённую эпидуральную анальгезию (ПЭА); РЕАWE – дети с эпилепсией на фоне терапии антиконвульсантами, получавшие ПЭА; РСАWE – дети с эпилепсией и терапией антиконвульсантами, получавшие продлённую анальгезию бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва. Оценивали гемодинамические и лабораторные показатели, потребность в компонентах крови, осложнения. **Результаты.** Уровень фибриногена статистически значимо был выше у пациентов контрольной группы (РЕА) в предоперационном периоде, тогда как у пациентов групп РЕАWE и РСАWE наблюдалось уменьшение концентрации фибриногена, удлинение АЧТВ и снижение общего коагулационного индекса в отрицательный диапазон на основном этапе операции. Осложнений не зарегистрировано. **Заключение.** Базовая противосудорожная терапия с использованием антиконвульсантов у детей с ДЦП ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции по результатам лабораторных тестов, но не сопровождается клинически значимой коагулопатией и не увеличивает риск развития геморрагических осложнений при использовании регионарных методов обезболивания во время операций на тазобедренном суставе.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, детский возраст, сопутствующая эпилепсия, продленная анальгезия бедренного нерва, продленная эпидуральная анальгезия, операции на тазобедренном суставе

Children with cerebral palsy (CP) typically suffer from epileptic seizures as a co-occurring condition to be addressed with antiepileptic drugs (AED) on a long-term basis. The incidence of coagulation disorders related to AED in children with CP is evaluated to range from nearly 4% to 20.7%. Surgery at the hip in CP children requires prolonged epidural analgesia that can be associated with serious adverse events such as epidural hematoma. The evidence for the use of continuous peripheral nerve blockade in children with CP, however, is limited. **Purpose** To evaluate the effect of AED on hemostasis and safe use of regional anaesthesia techniques at hip surgery in children with CP and concomitant epilepsy. **Material and methods** A prospective randomized study included 45 children with CP who underwent surgical treatment for spastic hip displacement. According to a type of anesthesia used and a co-occurring condition diagnosed, patients were allocated into 3 groups of 15 participants each: PEA group (control), children with no history of epilepsy receiving prolonged epidural analgesia (PEA); PEA-E group, children with epilepsy receiving AED and PEA; CFSB-E group, children with epilepsy receiving AED and a continuous femoral plus single-shot sciatic nerve block. Hemodynamic and laboratory findings, a need for blood components and complications were evaluated. **Results** A preoperative fibrinogen level was significantly higher in controls (PEA group), whereas PEA-E and CFSB-E patients showed reduced levels of circulating fibrinogen, prolonged aPTT and decreased coagulation index with negative values measured during major surgical phase. **Conclusion** Although basic anticonvulsant therapy with use of AED in children with cerebral palsy has been found to be associated with tendency to hypocoagulation evaluated with laboratory tests, neither clinically significant coagulopathy nor a greater risk of hemorrhagic complications have been identified with use of regional anaesthesia at hip joint operations.

Keywords: cerebral palsy, childhood, concomitant epilepsy, prolonged femoral nerve analgesia, prolonged epidural analgesia, hip surgery

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у детей с ДЦП является эпилепсия. Распространённость этой патологии, по данным разных авторов, достигает 33 % [1] и предопределяет необходимость долгосрочной медикаментозной терапии, которая в ряде случаев осложняется развитием гипокоагуляции. Частота нарушений в свёртывающей системе крови,

связанная с длительным с приёмом антиконвульсантов, оценивается в диапазоне от 4 до 20,7 % [2, 3].

Травматические ортопедические вмешательства на фоне низкого нутритивного статуса, исходной анемии [1, 4–10], а также побочного действия противоэпилептических препаратов на систему кроветворения, гемостаза и синтетическую функцию печени [11, 12],

■ Евреинов В.В., Жирова Т.А. Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 3. С. 334–339. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339

■ Evreinov V.V., Zhirova T.A. The role of anticonvulsant drugs in regional anaesthesia for hip surgery in children with cerebral palsy and concomitant epilepsy. Genij Ortopedii, 2020, vol. 26, no 3, pp. 334-339. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-3-334-339

осложняют курацию этих пациентов и требуют тщательного подхода к выбору метода анестезии и послеоперационного обезболивания.

Ингаляционная анестезия с ИВЛ в сочетании с продлённой эпидуральной блокадой является наиболее распространённой практикой при обеспечении операций по поводу спастического вывиха бедра с многоуровневой мышечно-сухожильной пластикой у пациентов с ДЦП. Безопасность этой методики доказана целым рядом крупномасштабных исследований [13–15]. Тем не менее, до сих пор остаётся открытым вопрос о целесообразности её использования у детей с эпилепсией,

принимающих антиконвульсанты, ввиду потенциального риска геморрагических осложнений (эпидуральная гематома) [16–18]. Безопасность продлённых периферических блокад на фоне базовой противоэпилептической терапии также изучена недостаточно, равно как нет и сравнительных данных об использовании регионарных методик у этой категории пациентов [19].

Цель исследования – оценить влияние терапии антиконвульсантами на систему гемостаза и безопасность использования регионарных методов обезболивания у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нулевая гипотеза основана на предположении, что терапия антиконвульсантами не влияет на показатели системы гемостаза и риск геморрагических осложнений на фоне продлённой эпидуральной анальгезии или периферических блокад при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией.

Структура – проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Рандомизация проведена методом генерации случайных чисел (www.randomization.com).

Объект исследования – дети с ДЦП средней и тяжёлой степени (по GMFCS), которым были выполнены односторонние многоуровневые вмешательства на нижних конечностях по поводу спастического вывиха (подвывиха) бёдер.

Исследование выполнено в ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января по декабрь 2019 г., одобрено этическим комитетом учреждения и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией.

Все лица, включенные в данное исследование, или их законные представители дали письменное информированное согласие, обследование проводилось в соответствии с правилами клинической практики, утверждёнными в РФ (Приказ МЗ РФ № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 1 апреля 2016 г.) [20].

Критерии включения:

- 1) возраст от 3 до 17 лет;
- 2) степень нарушения моторных функций – III–V уровень по GMFCS;
- 3) односторонние палиативные или реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой мышечно-сухожильной пластикой нижней конечности;
- 4) сопутствующая эпилепсия и терапия антиконвульсантами.

Критерии исключения – двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одну операционную сессию.

Характеристика пациентов и методов исследования

В исследование включено 45 детей, из них 31 мальчик и 14 девочек. В зависимости от способа периоперационной анальгезии все пациенты были распределены на 3 группы, по 15 человек в каждой, сопоставимые между собой по основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения. Данные представлены в таблице 1.

В первой (контрольной) группе пациенты были без сопутствующей эпилепсии, а обезболивание проводилось методом продленной эпидуральной анальгезии (ПЭА) – prolonged epidural analgesia (PEA, n = 15). Пациенты 2-ой и 3-ей групп получали базовую противосудорожную терапию по поводу сопутствующей эпилепсии. Во второй группе для периоперационной анальгезии также использовали ПЭА – prolonged epidural analgesia with epilepsy (PEAWE, n = 15). В 3-ей группе применяли продлённую анальгезию бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва – prolonged conduction analgesia with epilepsy (PCAWE, n = 15).

Из 45 человек, включенных в исследование, 30 (67 %) страдали эпилепсией и получали базовую противосудорожную терапию (пациенты PEAWE и PCAWE групп), которая не прекращалась в предоперационном и послеоперационном периодах. В группе PEAWE у 12 из 15 детей (80 %) была назначена монотерапия эпилепсии, у 3 из 15 (20 %) – комбинированная терапия более чем одним препаратом. В группе PCAWE монотерапию получали 11 из 15 (73 %) пациентов, комбинированную – 4 из 15 (27 %) соответственно. Данные представлены в таблице 2.

Степень операционно-анестезиологического риска оценивали по классификации московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР). В группе PEA у 11 из 15 пациентов (73 %) определена III степень риска, у 4 из 15 (27 %) – IV; в группе PEAWE у 8 из 15 (53 %) – III степень и у 7 из 15 (47 %) – IV; в группе PCAWE – 10 из 15 детей (67 %) отнесены к III степени и 5 из 15 (33 %) – к IV степени риска ($p > 0,05$).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Группа	Пол*				Возраст (лет)**	Вес (кг)**	Риск по МНОАР*		Уровень GMFCS*					
	мальчики		девочки				III степень		IV степень		III-IV			
	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%	абс.	%		
PEA	8	53	7	47	9 ± 4	23,5 ± 9,3	11	73	4	27	12	80		
PEAWE	11	73	4	27	8,4 ± 3,4	19 ± 5,6	8	53	7	47	9	60		
PCAWE	12	80	3	20	9,1 ± 3,8	22,2 ± 11,8	10	67	5	33	8	53		

Критерий 2; однофакторный дисперсионный анализ – $p > 0,05$

Таблица 2

Структура противосудорожной терапии

Группа		PEAWE		PCAWE	
		абс.	%	абс.	%
Вид терапии	Монотерапия	12	80	11	73
	Комбинированная	3	20	4	27
Препаратор	Фенитоин	0		1	
	Сультиам	1		0	
	Вальпроевая кислота	8		7	
	Карбамазепин	2		0	
	Леветирацетам	4		6	
	Топирамат	2		3	
	Окскарбамазепин	0		2	
	Критерий 2 – p > 0,05				

Все дети были прооперированы в условиях общей ингаляционной анестезии с ИВЛ в сочетании с эпидуральной блокадой в группах РЕА и РЕАУЕ, с периферической блокадой в группе РСАУЕ.

Для вводной анестезии использовали пропофол, фентанил, рокурония бромид, в возрастных дозировках на массу тела. В случае выполнения проводниковых методик под наркозом, миорелаксанты на индукцию не применялись. Средняя доза (СО) фентамила перед интубацией трахеи по группам составила 5,0 (1,9) мкг/кг, 5,4 (1,9) мкг/кг, 5,7 (2,0) мкг/кг соответственно ($p > 0,05$). В качестве ингаляционного агента использовался севофлюран (Севоран®, Abbott Laboratories, Великобритания).

В группах РЕА и РЕАУЕ эпидуральное введение местного анестетика (ропивакаин 0,5 %) осуществляли по схеме: болюс – 2 мг/кг через катетер G20, установленный на уровне дерматома, соответствующего зоне операции (L3–L4), далее по $\frac{1}{2}$ от первоначального объема каждые два часа.

В группе РСАУЕ ропивакаин 0,15 % вводился через периневральный катетер G20, установленный в проекции бедренного нерва. Также интраоперационно выполнялась дорсо-дорсальная блокада седалищного нерва по Raj. Поиск нервных стволов осуществлялся при помощи нейростимулятора. Общая доза анестетика, применяемая для выполнения блокад, составила 2 мг/кг 0,15 % ропивакаина, по $\frac{1}{2}$ расчетного объема на каждый нерв.

Средняя доза (СО) ропивакаина за время операции в группах составила: РЕА – 0,6 (0,2) мг/кг/ч, РЕАУЕ – 0,7 (0,2) мг/кг/ч и РСАУЕ – 0,7 (0,2) мг/кг/ч ($p > 0,05$). В раннем послеоперационном периоде в отделении анестезиологии и реанимации (АиР) во всех группах местный анестетик вводился из расчета 0,3 мг/кг/ч 0,2 % ропивакаина с помощью эластомерной помпы, показатели по группам составили 6,5 (2,5) мг/ч, 6,7 (4,1) мг/ч и 6,3 (2,7) мг/ч соответственно ($p > 0,05$).

По окончании операции все пациенты были экстубированы на операционном столе и переводились в АиР на спонтанном дыхании.

Травматичность выполненных операций оценивали на основании наружной кровопотери, подсчитанной гравиметрическим методом, и количеству ортопедических манипуляций на разных анатомических областях за одну операционную сессию. Данные представлены в таблице 3. С целью консервативного гемостаза интраоперационно и далее через 6 часов после первого введения применялась транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг.

Инфузионная терапия проводилась кристаллоидными растворами и статистически значимо не отличалась в исследуемых группах. В группах интраоперационный объем составил: РЕА – 24,2 (10,5) мл/кг/ч, РЕАУЕ – 30,4 (9,8) мл/кг/ч и РСАУЕ – 30 (10,2) мл/кг/ч ($p > 0,05$). В ближайшем послеоперационном периоде объем инфузии определен 2,1 (0,5) мл/кг/ч, 2,6 (0,7) мл/кг/ч, 2,2 (0,5) мл/кг/ч соответственно ($p > 0,05$).

Показанием к трансфузии (переливанию) донорской крови и эритроцитсодержащих компонентов при острой анемии вследствие массивной кровопотери являлась потеря 25–30 % объема циркулирующей крови, сопровождавшаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений.

Критерии оценки:

1) стандартные гемодинамические показатели: среднее артериальное давление (АДср), частота сердечных сокращений (ЧСС), измеренные анестезиологическим монитором;

2) лабораторные показатели (гемоглобин, тромбоциты, показатели гемостазиограммы и тромбоэластограммы);

3) потребность в компонентах крови;

4) анализ осложнений.

Этапы исследования

Контрольные замеры выполняли перед операцией, во время операции (основной этап) и в 6 часов утра следующего после операции дня (1 ПОД).

Статистический анализ проводили с помощью программы StatPlusPro6. Все выборки количественных данных были проверены на нормальность распределения. В случаях нормального распределения данные были описаны как среднее значение и стандартное отклонение (СО), если параметры распределения не отвечали критериям нормальности, данные представляли в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей – Мe (Q1; Q3). Сравнение групп проводили методом однофакторного дисперсионного анализа с последующей процедурой множественных сравнений: использовали критерий Ньюмена-Кейлса или вводили поправку Бонферрони. В случаях негауссова распределения использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса, для множественных сравнений – критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки качественных признаков и сравнения долей применяли критерий Σ2. Во всех случаях уровень значимости α , при котором отвергалась нулевая гипотеза, был принят $\leq 0,05$.

Таблица 3

Оценка травматичности операции

Группа	Объем кровопотери (мл)	Объем кровопотери (% ОЦК)	Количество пациентов					
			1 манипуляция за 1 операционную сессию		от 2 до 5 манипуляций за 1 операционную сессию		от 6 до 10 манипуляций за 1 операционную сессию	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
РЕА	120,7 ± 69,2	7 ± 3,3	1	6,7	10	66,7	4	26,6
РЕАУЕ	92,3 ± 31,9	6,5 ± 2,1	2	13,3	11	73,4	2	13,3
РСАУЕ	102,3 ± 50,8	6,5 ± 2,6	0	0	13	86,7	2	13,3

Критерий 2; однофакторный дисперсионный анализ – $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически и клинически значимых отличий гемодинамических показателей на всех этапах наблюдения между группами не зарегистрировано. Средние значения (СО) измеренных величин находились в пределах возрастного референтного интервала для этой категории пациентов, данные представлены в таблице 4.

Анализ гематологических показателей не показал существенных изменений в исследуемых группах. Снижение уровня гемоглобина, обусловленное интраоперационной кровопотерей и умеренной гемодилюцией, было незначительным и соответствовало посттромбопластической анемии лёгкой степени. В этом контексте статистически значимые отличия, выявленные на основном этапе операции, не имеют клинического значения. Переливание компонентов крови не потребовалось ни одному пациенту в исследуемых группах.

При оценке гемостазиологических показателей зарегистрированы статистически значимые отличия в предоперационном уровне фибриногена у пациентов контрольной группы (PEA). Так, среднее значение (СО) фибриногена в этой группе определено на уровне 2,7 (0,7) г/л, в то время как у детей в группах PEAWE и PCAWE он находился в пределах нижней границы референтного интервала и составил 2 (0,7) и 2,1 (0,6) г/л соответственно ($p < 0,05$). На основном этапе операции уровень фибриногена снижался во всех группах, что обусловлено интраоперационной кровопотерей, при этом у пациентов, принимающих антиконвульсанты, он был ниже границы референтного интервала и статистически значимо отличался от уровня фибриногена в контрольной группе ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде клини-

чески и статистически значимых отличий по уровню фибриногена в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Активированное частичное тромбоэластографическое время (АЧТВ) на основном этапе операции было статистически значимо выше у пациентов в группе PEAWE по сравнению с остальными группами ($p = 0,014$), его среднее значение (СО) зарегистрировано по верхней границе референтного интервала и составило 37 (4) сек., в то время как в группе PCAWE оно было определено на уровне 34 (3) сек., а в контрольной группе 33 (4) сек. и статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$). Это может быть связано с невысокой статистической мощностью нашего исследования. Динамика основных лабораторных тестов представлена в таблице 5.

При межгрупповой оценке показателей тромбоэластографии статистически и клинически значимых различий на всех этапах наблюдения не зарегистрировано ($p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание факт, что коагуляционный индекс (CI), как интегральный показатель, на предоперационном этапе имел тенденцию к гипокоагуляции в группах с противосудорожной терапией (PEAWE и PCAWE). Это может свидетельствовать о негативном влиянии длительного приёма антиконвульсантов на общий коагуляционный потенциал. Тем не менее, все показатели были в пределах референтных значений, выявленные тенденции не носили угрожающего характера и представляют лишь клинический интерес. Данные представлены в таблице 6.

Следует отметить, что ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая геморрагических осложнений.

Таблица 4

Динамика гемодинамических показателей

Группа	Показатели	До операции	Во время операции	1 ПОД
PEA	АДср (мм рт. ст.)	72 ± 8	60 ± 8	71 ± 7
	ЧСС в мин.	124 ± 10	106 ± 11	112 ± 24
PEAWE	АДср (мм рт. ст.)	73 ± 3	58 ± 12	71 ± 9
	ЧСС в мин.	113 ± 15	98 ± 15	110 ± 17
PCAWE	АДср (мм рт. ст.)	73 ± 4	60 ± 6	77 ± 10
	ЧСС в мин.	112 ± 16	104 ± 11	104 ± 15

Однофакторный дисперсионный анализ – $p > 0,05$.

Таблица 5

Динамика стандартных лабораторных тестов

Показатель	До операции			Во время операции			1 ПОД		
	PEA	PEAWE	PCAWE	PEA	PEAWE	PCAWE	PEA	PEAWE	PCAWE
АЧТВ, с	32 (4)	35 (6)	34 (5)	33 (4)*	37 (4)*	34 (3)*	34 (4)	34 (4)	32 (4)
ПТВ, с	12,4 (11,8; 12,9)	13,1 (1,2)	12,4 (0,9)	13,2 (0,8)	13,8 (1,2)	13,5 (1,3)	15,4 (2,0)	14,2 (2,1)	14,5 (1,6)
ТВ, с	16,1 (15,1; 21,5)	17,3 (16,8; 21,6)	18,5 (3,8)	20,1 (5,7)	21,3 (5,9)	21,1 (4,4)	17,1 (4,5)	18,9 (5,1)	17,1 (3,8)
Фибриноген, г/л	2,7 (0,7)*	2,0 (0,7)*	2,1 (0,6)*	2,1 (0,5)*	1,7 (0,6)*	1,6 (0,5)*	3,7 (1)	2,9 (1)	2,9 (1)
АТ III, %	108 (17)	95 (16)	104 (12)	82 (12)	83 (17)	79 (10)	94 (15)	96 (11)	98 (13)
Тромбоциты, ×10 ⁹	353 (144)	306 (85)	279 (57)	294 (77)	270 (66)	256 (73)	293 (73)	270 (81)	268 (80)
Гемоглобин, г/л	128 (11)	133 (11)	132 (8)	100 (12)*	112 (12)*	108 (9)*	107 (12)	116 (13)	117 (12)

* – однофакторный дисперсионный анализ; критерий Ньюмена-Кейлса – $p < 0,05$.

Таблица 6

Динамика показателей тромбоэластографии

Показатель	До операции			Во время операции			На 1 ПОД		
	PEA	PEAWE	PCAWE	PEA	PEAWE	PCAWE	PEA	PEAWE	PCAWE
R, мин.	7,1 (5,2)	7,2 (5,2; 8,8)	6,6 (2,1)	6,9 (4,7; 8,5)	8,0 (1,9)	6,9 (3,5)	7,4 (4,8; 9,7)	5,5 (4,4; 7)	5,7 (2,1)
K, мин.	1,3 (0,8; 3,5)	1,8 (1,7; 2,9)	2,7 (1,4)	1,4 (1,1; 2,0)	2,2 (1,6; 3,2)	2,4 (1,5; 3,1)	1,5 (1,3; 2,2)	1,8 (1,2; 2,4)	1,6 (0,6)
Угол –α, °	59 (19)	54 (16)	58 (15)	64 (13)	52 (17)	45 (13)	63 (16)	64 (59; 70)	63 (11)
МА, мм	59 (8)	53 (9)	55 (8)	57 (7)	52 (7)	49 (6)	62 (6)	60 (9)	61 (10)
CI	1,5 (-4,7; 3,0)	-2,3 (-4,5; -1,0)	-1,6 (3,4)	-0,5 (-2,4; 1,5)	-2,9 (3,7)	-2,6 (4,4)	-1,1 (-3,6; 1,7)	0,4 (-0,6; 2,4)	0,5 (-2,2; 1,7)
Ly30, %	2,7 (0,3; 5,1)	1,4 (0,6; 3,8)	3,3 (0,7; 9,5)	4,2 (0,7; 6,5)	0,3 (0,1; 1,4)	4,6 (4,0)	0,3 (0; 3,7)	0,8 (0,1; 2,7)	1,1 (0,4; 3,8)

ОБСУЖДЕНИЕ

Зарегистрированные статистически значимые отличия в предоперационном уровне фибриногена у пациентов, принимающих антиконвульсанты, по сравнению с детьми, не получающими противосудорожную терапию, вероятно, обусловлено нарушением белково-синтезирующей функции печени на фоне длительного приёма медикаментов.

В то же время, увеличение АЧТВ в группе PEAWE на высоте кровопотери и гемодилюции (основной этап операции), вероятно, обусловлено относительным снижением коагуляционного потенциала крови в результате ограниченного резерва факторов свёртывания на фоне приёма противоэпилептических препаратов и связано с механизмом их элиминации. Известно, что большинство антиконвульсантов метаболизируются в печени, при этом в результате биотрансформации образуются токсические про-

дукты (4-ен-валипроевая кислота, карбомазепин-10,11-эпоксид и другие), которые при длительном применении могут приводить к лекарственному гепатиту [21–23]. Наряду с этим ингибирующее действие противоэпилептических препаратов на печеночные ферменты в условиях низкой адсорбции витамина К и фолиевой кислоты в пищеварительном тракте способствуют развитию дефицита факторов свёртывания крови и мегалобластной анемии [24].

Таким образом, отклонения в гемостазиологических показателях, вероятно, отражают негативное влияние длительного приёма антиконвульсантов на систему гемостаза, однако эти изменения клинически незначимы, не несут угрозу кровотечения и связанных с ним осложнений при использовании регионарных методов обезболивания, что согласуется с литературными данными [13,14, 15, 25–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базовая противосудорожная терапия с использованием антиконвульсантов у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией приводит к изменениям в лабораторных тестах с тенденцией к гипокоагуляции, что отражается в уменьшении концентрации фибриногена, удлинении АЧТВ и снижении общего коагуляционного индекса в отрицательный диапазон.

Выявленные изменения не сопровождаются клинически значимой коагулопатией и не увеличивают риск развития геморрагических осложнений при использовании регионарных методов обезболивания во время операций на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой мышечно-сухожильной пластикой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy / I. Novak, M. Hines, S. Goldsmith, R. Barclay // Pediatrics. 2012. Vol. 130, No 5. P. e1285-e1312. DOI: 10.1542/peds.2012-0924.
2. Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 30, No 1. P. 7-9. DOI: 10.4103/0970-9185.125685.
3. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic acid-induced coagulopathy // Pediatr. Neurol. 2019. Vol. 98. P. 25-30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurology.2019.04.019.
4. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series / M. Sangermano, R. D'Aniello, G. Massa, R. Albano, P. Pisano, M. Budetta, G. Scuccimarra, E. Papa, G. Coppola, P. Vajro // Ital. J. Pediatr. 2014. Vol. 40. P. 61. DOI: 10.1186/1824-7288-40-61.
5. Food pattern and nutritional status of children with cerebral palsy / P.A. Lopes, O.M. Amancio, R.F. Araújo, M.S. Vitalle, J.A. Braga // Rev. Paul. Pediatr. 2013. Vol. 31, No 3. P. 344-349. DOI: 10.1590/S0103-05822013000300011.
6. Perenc L., Przysada G., Trzeciak J. Cerebral palsy in children as a risk factor for malnutrition // Ann. Nutr. Metab. 2015. Vol. 66, No 4. P. 224-232. DOI: 10.1159/000431330.
7. Multiple Nutritional Deficiencies in Cerebral Palsy Compounding Physical and Functional Impairments / P.G. Hariprasad, K.E. Elizabeth, M.J. Valamparmpil, D. Kalpana, T.S. Anish // Indian J. Palliat. Care. 2017. Vol. 23, No 4. P. 387-392. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_52_17.
8. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children / T. Gerstner, M. Teich, N. Bell, E. Longin, C.-E. Dempfle, J. Brand, S. König // Epilepsia. 2006. Vol. 47, No 7. P. 1136-1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00587.x.
9. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment / G. Köse, E. Arhan, B. Unal, E. Ozaydin, A. Guven, T.R. Sayli // J. Child. Neurol. 2009. Vol. 24, No 12. P. 1493-1498. DOI: 10.1177/0883073808331084.
10. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study / S. Koenig, T. Gerstner, A. Keller, M. Teich, E. Longin, C.-E. Dempfle // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2008. Vol. 19, No 5. P. 375-382. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f3f9ec.
11. Short-Term Side Effects of Low Dose Valproate Monotherapy in Epileptic Children: A Prospective Study / P.N. Esfahani, J. Nasiri, S. Badihian, O. Yaghini // Iran J. Child. Neurol. 2019. Vol. 13, No 2. P. 37-46.
12. Star K., Edwards I.R., Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in VigiBase // PLoS One. 2014. Vol. 9, No 10. P. e108970. DOI: 10.1371/journal.pone.0108970.
13. Геодакян О.С. Системная токсичность местных анестетиков у детей // Анестезиология и Реаниматология. 2014. Том 59, № 5. С. 53-56.
14. Shaikh S.I., Hegade G. Role of Anesthesiologist in the Management of a Child with Cerebral Palsy // Anesth. Essays Res. 2017. Vol. 11, No 3. P. 544-549. DOI: 10.4103/0259-1162.194569.
15. Особенности течения комбинированной анестезии с эпидуральным компонентом в зависимости от типа вегетативной нервной системы / Ф.Д. Гасанов, А.А. Асланов, Н.Ф. Мурадов, К.Н. Намазова // Анестезиология и Реаниматология. 2016. Том 61, № 1. С. 23-27.
16. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? // Reg. Anesth. Pain Med. 2012. Vol. 37, No 3. P. 310-317. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31825735c6.
17. Сичкарь С.Ю., Афуков И.И., Степаненко С.М. Эпидуральная анальгезия у новорожденных в периоперационном и послеоперационном периоде // Анестезиология и Реаниматология. 2015. Том 60, № 3. С. 65-70.
18. Нарушения гемостаза, обусловленные хроническим приемом вальпроевой кислоты у нейрохирургических больных. Контроль с помощью тромбоэластографии / Л.А. Исраелян, А.Ю. Лубнин, А.М. Цейтлин, А.Ю. Степаненко, А.А. Казарян, А.Л. Головатеев, А.Г. Меликян // Анестезиология и Реаниматология. 2010. № 4. С. 50-54.
19. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis / M.L. Zighetti, G. Fontana, F. Lussana, V. Chiesa, A. Vignoli, M.P. Canevini, M. Cattaneo // Epilepsia. 2015. Vol. 56, No 5. P. e49-e52. DOI: 10.1111/epi.12952.
20. Об утверждении правил надлежащей клинической практики: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н. URL: https://base.garant.ru/71473446/#block_3 (дата обращения: 17.07.2019).
21. Пилигина М.С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина // Вестник клинической больницы № 51. 2010. Т. 3, № 10. С. 52-55.

22. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 2. С. 94-99.
23. Lheureux P.E., Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity // Clin. Toxicol. (Phila). 2009. Vol. 47, No 2. P. 101-111. DOI: 10.1080/15563650902752376.
24. Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy / T. Bachmann, K.H. Bertheussen, S. Svalheim, M. Rauchenzauner, G. Luef, L. Gjerstad, E. Taubøll // Acta Neurol. Scand. Suppl. 2011. No 191. P. 23-27. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01539.x.
25. Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid / M.M. Schmid, R.W. Freudenmann, F. Keller, B.J. Connemann, C. Hiemke, M. Gahr, W. Kratzer, M. Fuchs, C. Schönfeldt-Lecuona // Pharmacopsychiatry. 2013. Vol. 46, No 2. P. 63-68. DOI: 10.1055/s-0032-1323671.
26. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF) / C. Ecoffey, F. Lacroix, E. Giaufré, G. Orliaguet, P. Courrèges P.; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF) // Paediatr. Anaesth. 2010. Vol. 20, No 12. P. 1061-1069. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03448.x.

Рукопись поступила 17.03.2020

Сведения об авторах:

1. Еvreинов Вадим Викторович,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: Evreinov2020@mail.ru
2. Жирова Татьяна Александровна, д. м. н.,
ГБУЗ СО «ЦСВМ "УИТО им. В.Д. Чаклина», г. Екатеринбург,
Россия

Information about the authors:

1. Vadim V. Evreinov, M.D.,
Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and
Orthopedics, Kurgan, Russian Federation,
Email: Evreinov2020@mail.ru
2. Tatiana A. Zhirova, M.D., Ph.D.,
V.D. Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics,
Ekaterinburg, Russian Federation